

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



# **Rejeição de doadores de sangue por falta de interpretação farmacocinética**

*Patrícia Isabel Torres Alexandre*

Dissertação orientada pelo Professor Doutor Nuno Elvas Silva

Mestrado em Ciências Biofarmacêuticas

2019



“Um dos segredos da vida é fazer degraus com as pedras em que  
tropeçamos.”

(Jack Penn)

“A nossa maior fraqueza está em desistir. O caminho mais certo para  
vencer é tentar mais uma vez.”

(Thomas Edison)

# **Agradecimentos**

Ao longo de mais uma etapa no meu percurso académico, que termina com a conclusão desta tese, muitas são as pessoas que permitiram que este caminho fosse tão satisfatório e enriquecedor tanto a nível académico como a nível pessoal. Assim, gostaria de deixar o meu profundo agradecimento:

Aos meus pais, sem os quais hoje não estaria a escrever esta tese, por toda a paciência, apoio, disponibilidade e carinho e nunca me deixarem desistir. Ao meu irmão por todo o apoio incondicional e me incentivar a nunca me deixar desistir.

Á minha grande amiga, Maria, que foi muito importante nesta fase, que sempre me motivou a continuar e a lutar pelos meus objetivos.

Aos meus colegas, Ana, Inês, Ana Margarida, Madalena e Miguel que acompanharam o meu percurso neste mestrado sempre ao meu lado e me ajudaram em tudo.

Ao INFARMED, por toda a informação disponibilizada.

Ao professor Nuno, por me ter ajudado na realização deste projeto.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização este trabalho.

**Muito Obrigada a todos.**

# Índice

Índice .....	ii
Índice de Ilustrações .....	iii
Índice de Tabelas .....	v
Lista de Siglas e Abreviaturas .....	vi
Resumo .....	vii
Abstract.....	ix
1. Introdução.....	1
1.1 Dador de Sangue .....	1
1.2 Tipos de Doação Sanguínea.....	4
1.3 Critérios de Elegibilidade .....	7
1.3.1 Critérios Gerais.....	7
1.3.2 Critérios Específicos.....	8
1.4 Medicação para tratamento de doença não crónica que origina rejeição de doadores de sangue .....	11
1.4.1 Anti-Inflamatórios Não Esteroides – AINE´s .....	11
1.4.1.1 Tipos de AINE's.....	12
1.5 Farmacocinética .....	14
1.6 Modelação Farmacocinética de Base Fisiológica .....	17
1.6.1.1 Definição do modelo PBPK .....	21
1.6.1.2 Software de Modelação Computacional: PK-Sim® .....	22
2. Objetivos .....	25
3. Materiais e Métodos .....	26
3.1 - 1ª Tarefa → Seleção dos AINE'S a estudar .....	26
3.2 - 2ª Tarefa → Revisão da Literatura .....	26
3.3 - 3ª Tarefa → Análise in Silico dos AINE's .....	26

4.	Resultados Experimentais e Discussão .....	31
4.1	Seleção dos AINE's .....	31
4.1.1	Análise Do Resumo das Caraterísticas do Medicamento .....	31
4.1.2	Seleção do anti inflamatório não esteroide a estudar com base no valor do tempo de semi-vida de eliminação .....	39
4.2	Análise in Silico: Simulação Farmacocinética com base fisiológica no software PK-Sim® .....	40
4.2.1	Características da População .....	40
4.2.2	Características químicas do naproxeno .....	40
4.2.3	Características biofarmacêuticas e farmacocinéticas do naproxeno.....	42
4.2.4	Formulação e protocolo de administração.....	43
4.2.5	Verificação do modelo.....	44
4.2.6	Simulação dos perfis plasmáticos de naproxeno na população .....	48
5.	Conclusão .....	55
6.	Referências .....	56
6.1	Referências de Figuras .....	66

## Índice de Ilustrações

Figura 1 - Representação esquemática de um vaso sanguíneo, no qual o sangue circula. Nesta representação é possível ver o plasma (fase líquida) e as células em suspensão (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas) .....	1
Figura 2 - Estatísticas relativas aos doadores de sangue e às transfusões realizadas na União Europeia.....	2
Figura 3 – Tubos de ensaio com amostra sanguínea. No tubo “Antes” encontra-se a amostra de sangue total não centrifugado. No tubo “Depois” encontra-se a amostra sanguínea após centrifugação, na qual é possível ver a separação dos diversos componentes sanguíneos. ....	5

Figura 4 - Dádiva de sangue por aférese. A imagem ilustra o equipamento utilizado, podendo igualmente observar-se os sacos recetores dos diferentes componentes do sangue já separados, com devolução ao dador dos componentes não necessários.....	5
Figura 5 - O ácido araquidônico é a base para a formação das isoenzimas COX, que por sua vez são responsáveis pela produção dos sinais químicos que promovem a inflamação, as prostaglandinas. As isoenzimas COX 1 e COX 2, além da produção de prostanglandinas são ainda responsáveis por uma série de efeitos homeostáticos e inflamatórios.....	12
Figura 6 – Representação gráfica de curvas de concentração em função do tempo, após dose única. As diferentes curvas correspondem a diferentes vias de administração. Imagem adaptada.....	14
Figura 7 – Representação dos blocos de parâmetros incluídos no desenvolvimento de um modelo PBPK.....	19
Figura 8 – Exemplo de estrutura de um modelo PBPK. Imagem adaptada [44, 47].....	21
Figura 9 - Janela do software PK-Sim através da qual se seleciona a população .....	27
Figura 10 - Janela do software PK-Sim, através da qual se dá informação ao modelo do valor das estimativas dos parâmetros químicos e biofarmacêuticos do modelo PBPK.	28
Figura 11- Janela do software PK-Sim, através da qual se dá informação ao modelo sobre as características do protocolo de administração.....	28
Figura 12 - Janela do software PK-Sim, através da qual se executa a simulação .....	29
Figura 13- Janela do software PK-Sim, através da qual se visualiza o perfil de concentração do fármaco e onde são apresentados os parâmetros farmacocinéticos após simulação.....	30
Figura 14 - Representação gráfica da estrutura química do Naproxeno.....	41
Figura 15 - Representação gráfica do perfil de solubilidade do naproxeno .....	42
Figura 16 - Simulação do perfil plasmático do Naproxeno para a formulação 550 mg em comprimido de dose única.....	45
Figura 17 - Perfil plasmático experimental do Naproxeno .....	46
Figura 18 - Perfil plasmático simulado do Naproxeno.....	48
Figura 19 - Distribuição aleatória dos grupos etários na amostra do grupo de 100 indivíduos utilizados para a simulação .....	49
Figura 20 - Perfil médio e intervalo de confiança obtido comparado com o perfil médio observado num ensaio de bioequivalência .....	50

Figura 21 - Dispersão de valores de $C_{max}$ para a amostra de população utilizada na simulação, dividido por grupo etário .....	51
Figura 22 - Dispersão de valores de AUC para a amostra de população utilizada na simulação, dividido por grupo etário .....	52
Figura 23 - Dispersão de valores de $t_{1/2}$ para a amostra de população utilizada na simulação, dividido por grupo etário .....	53
Figura 24 - Valores de $t_{1/2}$ obtidos na amostra divididos por grupo etário .....	54

## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Critérios gerais para elegibilidade de dador de sangue .....	7
Tabela 2 – Critérios específicos de suspensão temporária de dadores de sangue .....	9
Tabela 3 - Parâmetros Farmacocinéticos e a sua respetiva descrição. ....	16
Tabela 4 - Resumo do resultado dos RCM's para o $t_{1/2}$ no Diclofenac .....	34
Tabela 5 - Resumo do resultado dos RCM's para o $t_{1/2}$ no Ibuprofeno.....	36
Tabela 6 - Resumo do resultado dos RCM's para o $t_{1/2}$ no Naproxeno.....	39
Tabela 7 - Características demográficas para a população utilizada nas simulações .....	40
Tabela 8 – Resumo das características biofarmacêuticas e farmacocinéticas do Naproxeno .....	43
Tabela 9 - Razão entre a percentagem de Naproxeno que é dissolvida ao longo do tempo .....	43
Tabela 10 - Parâmetros estimados para a dissolução de partículas de naproxeno .....	44

## **Lista de Siglas e Abreviaturas**

Em seguida, é apresentada uma lista das abreviaturas usadas na presente tese, por ordem alfabética.

ADME → Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção

AINE'S → Anti-inflamatórios não esteroides

AUC → Área sob a curva de concentração plasmática

Cl → Clearance

C<sub>max</sub> → Concentração máxima

COX → Ciclooxygenase.

COX 1 → Ciclooxygenase 1

COX 2 → Ciclooxygenase 2

DP → Desvio padrão

i.e → Isto é

RCM → Resumo das Características do Medicamento

QSAR → Quantitative Structure-Activity Relationship

PBPK → Modelo Farmacocinético de base Fisiológica

t<sub>1/2</sub> → Tempo de semivida

t<sub>max</sub> - Tempo no qual ocorre a concentração plasmática máxima

## Resumo

O sangue é uma forma particular de tecido cuja principal função é a manutenção da vida, através do transporte de oxigênio, nutrientes, hormonas.

Na prática clínica ocorre por vezes a necessidade de transfusões sanguíneas, salvando vidas. A obtenção de sangue ou seus derivados só é possível através de dadores saudáveis. Contudo, nem todos os indivíduos saudáveis são elegíveis para ser dadores de sangue, por não cumprimento de critérios estabelecidos na Lei n.º 2004/33/CE, Artigo 4.º, anexo iii, do Acórdão do Tribunal da Justiça.

Com vista a clarificar os critérios de seleção de dadores de sangue referidos à toma pontual de fármacos, realizou-se este trabalho de dissertação no âmbito do Mestrado em Ciências Biofarmacêuticas, cujos objetivos são a análise farmacocinética de alguns destes fármacos, com base na prevalência do seu consumo, e na definição do período de tempo aconselhado para a sua eliminação total do dador.

O trabalho tem como foco a classe dos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE'S) que originam a exclusão temporária de dadores por um período de 120h após a sua administração. Este grupo terapêutico inclui fármacos de não prescrição médica, usados como analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios.

A metodologia experimental incluiu a seleção dos AINE'S a estudar, a revisão da literatura e a análise *in silico* de modo a fazer previsão de perfis farmacocinéticos e dos tempos de semi-vida de eliminação dos fármacos selecionados. A revisão da literatura permitiu centrar o trabalho nos AINE's mais consumidos (Ibuprofeno, o Diclofenac e o Naproxeno) e destes, no naproxeno, pelo seu tempo de semi-vida longo, podendo este ser representar o passo limitante para a definição do tempo de restrição temporária dos dadores de sangue após a toma destas substâncias.

No trabalho de modelação usou-se um modelo farmacocinético de base fisiológica, disponibilizado no software PK-Sim®.

A partir da simulação efetuada numa população de indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos, obteve-se um valor médio de semi-vida de eliminação de 21h e um valor extremo de 36h. Segundo o Manual de Triagem do Dador de Sangue após a toma de AINE's prevê-se uma restrição temporária de 5 dias (120h), o que assegura que ao fim desse tempo, segundo os dados obtidos de eliminação nos RCM's 99,6% de

Naproxeno presente no organismo já tenha sido eliminado, segundo o tempo de eliminação médio obtido na simulação de 21h, a percentagem de fármaco eliminado seria 98% e tendo em conta o tempo de eliminação máximo de 36h, a percentagem de fármaco eliminado seria 90%.

Assim, a restrição de 120h garante que pelo menos 90% do naproxeno presente no organismo tenha sido eliminado na altura da doação, sendo por isso um bom compromisso para a segurança/proteção dos receptores do sangue doado. No entanto, para AINE's como o diclofenc e o ibuprofeno, que possuem tempos de semi-vida de eliminação considerados curtos, a restrição temporária de 120h é limitante, mas como é difícil especificar um período de restrição por fármaco, uma vez que a triagem de dadores deve ser célere, o tempo de 120h parece ser um bom compromisso entre a segurança e os objetivos da triagem de dadores.

**Palavras-chave:** dadores de sangue, rejeição de dadores de sangue, farmacocinética, anti-inflamatórios não esteroides, modulação farmacocinética, modelos farmacocinéticos de base fisiológica, PK-Sim<sup>®</sup>.

## **Abstract**

Blood is a particular form of tissue whose main function is the maintenance of life through the transport of oxygen, nutrients, hormones.

In clinical practice there is sometimes a need for life-saving blood transfusions. Obtaining blood or blood products is only possible through healthy donors. However, not all healthy individuals are eligible to be blood donors because of non-compliance with criteria set out in the Portuguese Law 2004/33 / EC, Article 4, Annex III, of the Court's Judgment.

In order to clarify the selection criteria for blood donors referred to the timely use of drugs, this dissertation work, carried out under the Master of Biopharmaceutical Sciences, has as objectives the pharmacokinetic analysis of some of these drugs, based on the prevalence of the drug, its consumption, and in the definition of the recommended period of time for its total elimination from the donor.

The study focuses on the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that lead to temporary donor exclusion for a period of 120 hours after their administration. This therapeutic group includes non-prescription drugs used as analgesics, antipyretics and anti-inflammatory drugs.

The experimental methodology included the selection of NSAIDs to be studied, literature review and *in silico* analysis to predict pharmacokinetic profiles and elimination half-lives of the selected drugs. The literature review allowed to focus the work on the most consumed NSAIDs (Ibuprofen, Diclofenac and Naproxen) and of these, on naproxen, for its long half-life, which may represent the limiting step to define the restriction time for blood donors, after taking these substances.

In the modeling work, a physiologically based pharmacokinetic model, available in the PK-Sim® software, was used.

From the simulations performed on a population of individuals aged 18 to 65 years, an average elimination half-life of 21 hours and an extreme value of 36 hours were obtained for naproxen. According to the Blood Donor Screening Manual, after taking NSAIDs, a temporary restriction of 5 days (120 hours) is foreseen, which ensures that at the end of this time, according to the elimination data obtained in SmPC, 99.6% of naproxen present in the body has already been eliminated, assuming a mean elimination half-life of 21

hours. In the case that a maximum elimination half-life time of 36 hours is assumed, the expected percentage of eliminated drug is 90%.

Thus, the 120h restriction ensures that at least 90% of the naproxen present in the body has been eliminated at the time of donation, making it a good compromise for the safety / protection of donated blood recipients. However, for NSAIDs such as diclofenac and ibuprofen, which have short elimination half-lives, the temporary restriction of 120h is considered as limiting. However as it is difficult to specify a drug restriction period as the screening of donors should be swift, 120h time seems to be a good compromise between safety and donor screening objectives.

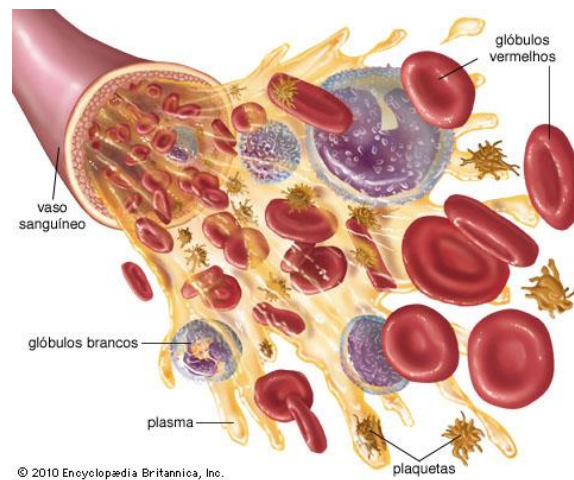
From the simulation performed on a population of individuals aged 18 to 65 years, an average elimination half-life of 21h and an extreme value of 36h were obtained. According to the Blood Donor Screening Manual after NSAIDs, a temporary restriction of 5 days (120h) is planned, which ensures that at the end of that time, according to the data obtained for elimination in the SPC's 99.6% of Naproxen present in the body has already been eliminated, according to the mean elimination time obtained in the 21h simulation, the percentage of drug eliminated would be 98% and taking into account the maximum elimination time of 36h, the percentage of drug eliminated would be 90%.

Thus, the 120h restriction ensures that at least 90% of the naproxen present in the body has been eliminated at the time of donation, thus making a good compromise for the safety / protection of donated blood recipients. However, for NSAIDs such as diclofenac and ibuprofen, which have short elimination half-lives, the temporary restriction of 120h is limiting. Considering the difficulty on the specification of restriction periods for each drug, as donor screening should be fast, 120h time seems to be a good compromise between safety and donor screening objectives.

**Keywords:** blood donors, blood donor rejection, pharmacokinetics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, physiologically based pharmacokinetic modelling, PK-Sim®.

# 1. Introdução

O sangue é uma forma particular de tecido e que possui como principal função a manutenção da vida, através do transporte de oxigénio, nutrientes, hormonas, etc. O sangue é constituído essencialmente pelo plasma (fase líquida) e células em suspensão, nomeadamente, glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (figura 1) [1, 2].



*Figura 1 - Representação esquemática de um vaso sanguíneo, no qual o sangue circula. Nesta representação é possível ver o plasma (fase líquida) e as células em suspensão (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas)*

## *1.1 Dador de Sangue*

A necessidade de transfusões sanguíneas é frequente em diversas situações na prática clínica e salva vidas. A obtenção de sangue ou seus derivados só é possível através de dadores saudáveis.

Na figura 2 estão representadas a estatísticas relativamente às doações e transfusões sanguíneas na União Europeia [3, 4, 5].

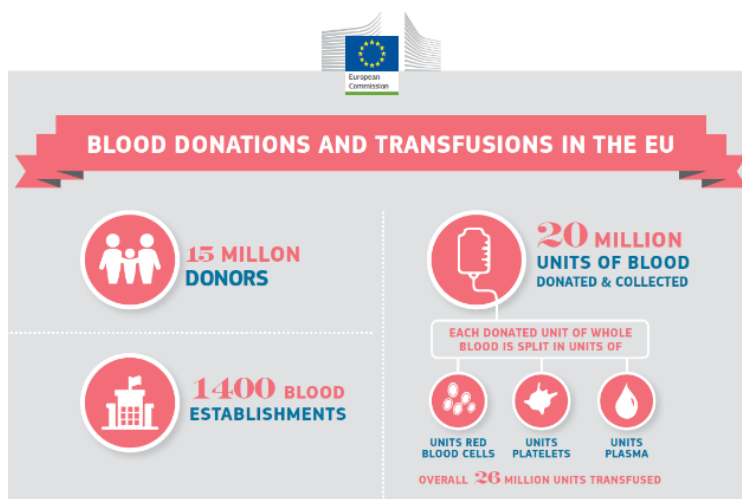


Figura 2 - Estatísticas relativas aos dadores de sangue e às transfusões realizadas na União Europeia.

Segundo a Lei n.º 37/2012, Artigo 3.º, entende-se por dador de sangue aquele que, depois de aceite clinicamente, doa benevolmente e de forma voluntária parte do seu sangue para fins terapêuticos, sendo a dádiva de sangue um ato cívico, voluntário, benévolo e não remunerado (Artigo 4.º) [5].

Contudo, nem todos os indivíduos saudáveis podem ser dadores de sangue. Os dadores devem cumprir um conjunto de critérios gerais, nomeadamente, ter hábitos de vida saudáveis, peso igual ou superior a 50 kg e idade compreendida entre os 18 e 65 anos. No caso de uma primeira dádiva, a idade limite é 60 anos.

A doação de sangue pode ser feita a cada quatro meses por mulheres e a cada três meses pelos homens. Em cada doação são recolhidos cerca de 450 mL de sangue, volume considerado seguro para o dador [4, 5].

Ainda de acordo com a Lei n.º 37/2012, Artigo 5.º, são considerados deveres do dador de sangue:

1. A observação das normas técnicas e científicas previamente estabelecidas, tendo em vista a defesa da sua saúde e a do doente recetor.
2. A colaboração com os serviços de sangue, em particular através do cumprimento dos seguintes pressupostos:
  - a. O consentimento para a dádiva de sangue deve ser formalizado por escrito, através do preenchimento do modelo aprovado pelo organismo público responsável;

- b. O dador de sangue deve prestar aos serviços de sangue as informações solicitadas pelo organismo público responsável, respondendo com verdade, consciência e responsabilidade;
- c. O dador de sangue encontra-se subordinado a rigorosos critérios de elegibilidade, tendo em vista a preservação da sua saúde e a proteção do recetor de quaisquer riscos de infeção ou contágio.

A Lei n.º 37/2012 define no seu Artigo 6.º os direitos dos dadores de sangue, conforme abaixo descrito.

1. O dador ou candidato a dador tem direito:

- a. Ao respeito e salvaguarda da sua integridade física e mental;
- b. A receber informação precisa, compreensível e completa sobre todos os aspetos relevantes relacionados com a dádiva de sangue;
- c. A não ser objeto de discriminação;
- d. À confidencialidade e à proteção dos seus dados pessoais, nos termos da Constituição da República Portuguesa e da legislação em vigor;
- e. Ao reconhecimento público;
- f. À isenção das taxas moderadoras no acesso às prestações do Serviço Nacional de Saúde (SNS), nos termos da legislação em vigor;
- g. A ausentar-se das suas atividades profissionais, a fim de dar sangue, pelo tempo considerado necessário para o efeito, sem quaisquer perdas de direitos ou regalias do trabalhador dador;
- h. Ao seguro do dador;
- i. À acessibilidade gratuita ao estacionamento dos estabelecimentos do SNS, aquando da dádiva de sangue.

2. Não perde os direitos consagrados no número anterior o dador que:

- a. Esteja impedido definitivamente, por razões clínicas, ou por limite de idade e tenha efetuado o mínimo de 10 dádivas, nos últimos cinco anos;
  - b. Por razões clínicas devidamente comprovadas, ou por motivos que lhe não sejam imputáveis, venha a encontrar-se temporariamente impedido da dádiva, e desde que tenha efetuado o mínimo de 10 dádivas, nos últimos cinco anos.
3. Para a avaliação da elegibilidade do dador, os serviços de sangue dispõem de local que garanta a privacidade da entrevista.
  4. Perde o direito aos benefícios o dador que interrompa, sem motivo justificado e por mais de 24 meses, a dádiva de sangue [5].

### *1.2 Tipos de Doação Sanguínea*

A dádiva de sangue pode ser classificada em dádiva de sangue total ou dádiva de aférese.

A dádiva de sangue total é a mais comum, sendo que o sangue é colhido para um sistema de 4 sacos de plástico biocompatível. Apenas o saco mãe recebe a dádiva de sangue que, após centrifugação posterior, permite a separação dos diversos componentes sanguíneos. Assim, após centrifugação, obtém-se na fase superior o **plasma**, que tem cor amarelada, na fase inferior os **glóbulos vermelhos**, e na fase intermédia, correspondente a uma faixa rosada, as **plaquetas**, como se pode verificar na figura 3. Após a separação cada componente é então transferido para cada um dos sacos satélite [4, 6].



*Figura 3 – Tubos de ensaio com amostra sanguínea. No tubo “Antes” encontra-se a amostra de sangue total não centrifugado. No tubo “Depois” encontra-se a amostra sanguínea após centrifugação, na qual é possível ver a separação dos diversos componentes sanguíneos.*

Na dádiva por aférese, o termo significa “separar” ou “retirar”, isto é, no processo da dádiva sanguínea ocorre a separação dos componentes sanguíneos à medida que o sangue é colhido. Neste tipo de colheita pode optar-se por um componente específico (plasma, glóbulos vermelhos, plaquetas) necessário para um doente. É preferível que todos os dadores de aférese já tenham doado sangue total anteriormente.

Nesta técnica, o sangue é colhido de uma veia do antebraço e passa por uma centrífuga especial através de um sistema de tubos esterilizados (figura 4). Uma parte das plaquetas, ou uma combinação de plaquetas e outro componente, são removidas, enquanto os restantes componentes do sangue são devolvidos através do mesmo antebraço. Este processo dura entre 45 a 90 minutos.



*Figura 4 - Dádiva de sangue por aférese. A imagem ilustra o equipamento utilizado, podendo igualmente observar-se os sacos recetores dos diferentes componentes do sangue já separados, com devolução ao dador dos componentes não necessários.*

Durante todo o procedimento, o sangue circula num “kit” de uso único e descartável, não entrando em contacto com qualquer tubo ou equipamento que tenha estado em

contacto com o sangue de outro dador, tornando cada doação absolutamente segura e estéril [6, 7].

A dádiva por aférese pode ter por objetivo a recolha:

- **Plaquetas**

As plaquetas são as células mais pequenas do sangue, necessárias para formar coágulos, (e parar hemorragias) ou seja, essenciais para doentes com leucemia e outros tipos de cancro, cirurgia cardíaca, ou doentes submetidos a transplante de medula óssea.

O número de plaquetas colhidas por aférese é equivalente ao número de plaquetas obtido em 6 a 10 doações de sangue totais e como tal é um processo bastante vantajoso, pois em vez de um doente receber as plaquetas provenientes de 6 a 10 dadores diferentes, receberá a mesma quantidade de plaquetas de apenas um único dador [6].

- **Plasma**

O plasma é muitas vezes necessário em queimados ou traumatizados, recetores de transplante de órgãos e doentes com alterações de coagulação.

A doação de plasma por aférese permite obter três vezes mais quantidade de plasma que numa doação de sangue total, ou seja, o doente em vez de receber três unidades de plasma de diferentes dadores, pode receber a mesma quantidade apenas de um único dador [6].

- **Multicomponentes**

Este tipo de dádiva permite que o dador dê qualquer um dos três componentes (plaquetas, glóbulos vermelhos ou plasma), ou qualquer combinação dos três, dependendo das suas características (quantidade de sangue circulante, contagens celulares e tempo disponível) é possível otimizar o tipo de componentes a doar numa única sessão, para responder de melhor às necessidades dos doentes, eliminando a necessidade de múltiplas doações para o mesmo doente. Os componentes que não são necessários são devolvidos ao dador [6].

- **Dupla de Eritrócitos**

Neste tipo de dádiva, o dador pode doar duas unidades de concentrado de eritrócitos, em vez de uma só, como acontecia na doação de sangue total.

Este processo separa o sangue nos seus componentes à medida que é colhido, como se colhem apenas os eritrócitos, obtemos uma quantidade suficiente para duas transfusões. Os restantes componentes são devolvidos ao dador [6].

### *1.3 Critérios de Elegibilidade*

A elegibilidade do dador voluntário é determinada segundo um conjunto de critérios gerais e específicos, avaliados através de uma entrevista clínica detalhada, sob confidencialidade, apoiada no questionário prévio assinado pelo dador. Os critérios abaixo indicados estão descritos na Lei n.º 2004/33/CE, Artigo 4.º, anexo iii, do Acordo do Tribunal da Justiça.

A adoção dos requisitos técnicos que se seguem, e a sua adaptação ao progresso técnico e científico, devem ser efetuadas em conformidade com o procedimento referido no ponto 2 do Artigo 28.º [8].

#### 1.3.1 Critérios Gerais

Os critérios gerais (idade, peso, hemoglobina no sangue e proteínas) necessários para proceder à doação de sangue encontram-se disponíveis na tabela 1 [9, 10].

*Tabela 1 – Critérios gerais para elegibilidade de dador de sangue*

<b>Critérios Gerais</b>	
<b>Idade</b>	18 a 65 anos
<b>Peso</b>	>50kg
<b>Hemoglobina no sangue</b>	Mulher $\geq$ 125 g/L Homem $\geq$ 135 g/L
<b>Proteínas</b>	$\geq$ 60 g/L

### 1.3.2 Critérios Específicos

Os critérios específicos relacionados com a doação sanguínea estão relacionados com doenças e/ou comportamentos que coloquem em risco a qualidade do sangue doado. Como tal e de modo a não prejudicar o recetor, o dador pode ser impedido de doar sangue definitivamente ou temporariamente [11, 12].

#### ○ *Restrições definitivas / permanentes*

Os candidatos a dadores estão permanentemente excluídos em caso de doenças cardiovasculares, doenças do sistema nervoso central, diátese hemorrágica, episódios repetidos de síncope ou antecedentes de convulsões, doenças gastrointestinais, geniturinárias, hematológicas, imunológicas, metabólicas, renais ou do aparelho respiratório, diabetes (caso utilizem insulina), doenças infecciosas (Hepatite B, Hepatite C, VIH-1/2, HTLV I/II, Babesiose, Kala-azar, *Trypanosomiasis cruzi*, doenças malignas, encefalopatias espongiiformes transmissíveis, utilização de fármacos por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) (qualquer utilização de fármacos não prescritas por via IV ou IM, incluindo esteróides ou hormonas para culturismo), recetores de xenotransplantes e indivíduos cujo comportamento sexual os coloque em grande risco de contrair doenças infecciosas graves suscetíveis de serem transmitidas pelo sangue [12, 13].

#### ○ *Restrições temporárias*

Os candidatos a dadores estão temporariamente suspensos de doação caso possuam doenças e/ou comportamentos e coloquem em risco de forma temporária a doação sanguínea. Na tabela 2 estão descritos os critérios que levam à restrição temporária dos dadores de sangue como é o caso das doenças infecciosas, exposição ao risco de contrair infeção transmissível por transfusão, vacinação e outras suspensões temporárias [12, 13].

Tabela 2 – Critérios específicos de suspensão temporária de doadores de sangue

<b>Critérios específicos que levam a suspensão temporária de doação sanguínea</b>	
<b>Doença infecciosa</b>	Sífilis;
	Tuberculose;
	Síndrome gripal;
	Brucelose (...)
<b>Exposição ao risco de contrair infecção transmissível por transfusão</b>	Tatuagem ou body piercing;
	Exposição acidental a sangue sobre mucosas ou a picada de agulha
	Transplante de tecidos ou células de origem humana
	Transfusão de componentes sanguíneos
<b>Vacinação</b>	Vírus ou bactérias atenuados
	Toxóides
	Vacinas contra a encefalite transmitida por carrças
	Raiva
<b>Outras suspensões temporárias</b>	Gravidez
	Pequena cirurgia
	Cuidados dentários (pequena cirurgia, extração de dentes, obturações)
	Medicação

O uso de medicação na terapêutica de doença não crónica constitui um dos critérios de rejeição temporária de doadores. Segundo o Manual de Triagem de doadores de sangue do Instituto Português do Sangue e da Transplantação e segundo os Critérios de Seleção de doadores de sangue do Instituto Português do Sangue, esta medicação inclui os seguintes fármacos e período de suspensão após administração:

- Acitretína – 3 anos;
- Antibiótico – 7 dias após terminar a medicação, desde que assintomático;
- Anticoncepcional – 7 dias (caso tenha sido necessário cirurgia para colocação de dispositivo);
- Anticonvulsivantes e neurolépticos – 1 mês;

- Anti inflamatórios não esteroides – 5 dias;
- Antitiroideios – 2 anos;
- Clopidogrel/ Ticlopidina – 14 dias;
- Colchicina – 1 mês;
- Corticóides – 1 mês;
- Dissulfiran – 7 dias;
- Dutasteride – 6 meses;
- Finasteride – 1 mês;
- Fotoquimioterapia – 1 mês;
- Heparina – 3 dias;
- Imunoglobulina – 6 meses;
- Imunomoduladores/ Imunosupressores orais – 6 meses;
- Isotretinoína – 1 mês;
- Misoprostol – 1 mês;
- Nitrofurantoína – 1 mês;
- Osetalmivir – 7 dias;
- Radiofármacos – Em caso de utilização para diagnóstico: 24 horas; Em caso de iodo radioativo: 6 meses;
- Radioterapia – 6 meses em tumor benigno;
- Tetraciclina – 1 mês;
- Varfarina – 7 dias;
- Vitamina A (dose superior a 25 000 U/dia) – 1 mês.

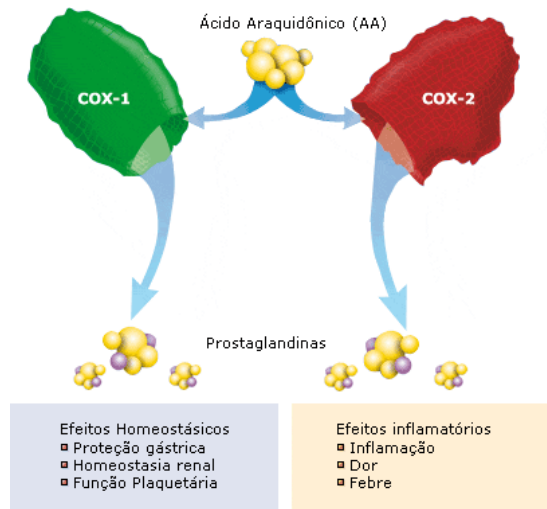
Os fármacos enumerados são, de acordo com os documentos acima mencionados, os principais responsáveis pela exclusão temporária de doadores de sangue [12, 13].

## *1.4 Medicação para tratamento de doença não crónica que origina rejeição de dadores de sangue*

### 1.4.1 Anti-Inflamatórios Não Esteroides – AINE´s

As prostaglandinas são sinais químicos, celulares lipídicos semelhantes a hormonas e que promovem a inflamação que é necessária para combater um determinado problema, de modo a atingir a cura, mas que também resulta em dor e febre; auxiliam também a coagulação sanguínea, através da sua ação nas plaquetas; protegem o revestimento do estômago dos efeitos prejudiciais do ácido. Estes sinais químicos são produzidos pelas células através das isoenzimas da cicloxigenase (COX), a ciclooxygenase 1 (COX1) e a ciclooxygenase 2 (COX2), após lesão ou estímulo inflamatório no tecido. Estas enzimas estão envolvidas na síntese da prostaglandina G / H [14, 15, 16].

As enzimas COX são ativas através da ação da fosfolipase A no ácido araquidónico, um constituinte normal dos fosfolipídios das membranas. Os estímulos inflamatórios ativam recetores de membrana, acoplados a uma proteína regulatória ligada a um nucleotídeo guanina (proteína “G”). A partir desta ligação, ativa-se a fosfolipase A específica. Faz parte deste complexo ainda, uma elevação da concentração de cálcio (Ca<sup>++</sup>) no meio intracelular. A fosfolipase A hidrolisa os fosfolipídios da membrana, particularmente fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, “libertando” assim o ácido araquidônico. O ácido libertado serve então de substrato para as duas vias enzimáticas da COX, que são responsáveis por desencadear a síntese das prostaglandinas (figura 5) [17,18].



*Figura 5 - O ácido araquidônico é a base para a formação das isoenzimas COX, que por sua vez são responsáveis pela produção dos sinais químicos que promovem a inflamação, as prostaglandinas. As isoenzimas COX 1 e COX 2, além da produção de prostaglandinas são ainda responsáveis por uma série de efeitos homeostáticos e inflamatórios.*

Desde 1893, quando o químico alemão Felix Hoffman incentivou a Bayer a produzir o ácido acetilsalicílico, mais conhecido como Aspirina, os agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINE's) passaram a ser dos medicamentos mais prescritos e usados por todo o mundo [19].

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE's) são uma ampla classe de agentes com efeitos analgésicos, antipiréticos e propriedades anti-inflamatórias que inibem as duas isoenzimas COX1 e COX2. Ao bloquearem as enzimas COX, os AINE's reduzem as prostaglandinas em todo o corpo, levando à redução da inflamação, dor e febre [14, 15, 16].

#### 1.4.1.1 Tipos de AINE's

Os AINE's são um dos grupos de medicamentos mais prescritos em todo o mundo, usados por mais de 30 milhões de pessoas todos os dias.

Este grupo é frequentemente utilizado no alívio dos sintomas da constipação e gripe associados a congestão, cefaleias, febre, alívio da dor associada à menstruações, entorses ou distensões, dores de dentes, etc [20, 21, 22, 23].

A COX-1 e COX-2 são semelhantes entre si, em termos de estrutura, mas distintas do ponto de vista farmacológico. A COX-2 é a enzima associada à inflamação e febre, enquanto a COX-1 está associada à proteção da mucosa gástrica do ácido secretado pelo estômago, possuindo igualmente uma ação farmacológica essencial na coagulação sanguínea, ao induzir a união das plaquetas.

Esta classe de agentes é bastante heterogênea e inclui vários tipos de inibidores da ciclooxigenase, que podem ser seletivos ou não seletivos.

Os AINE's não-seletivos bloqueiam no homem os dois tipos da enzima COX, de maneira que, embora a inflamação e dor sejam reduzidas, alguns dos bons efeitos das prostaglandinas, como a proteção da mucosa gástrica, são eliminadas. Assim foram desenvolvidos fármacos seletivos apenas para a COX-2, responsável pela dor e inflamação, sem afetar o efeito de proteção da mucosa gástrica [20, 24].

#### **AINE's Não - Seletivos**

Os AINE's não-seletivos são fármacos que inibem os dois tipos da enzima COX, a COX 1 e COX 2.

Dentro deste grupo, os AINE's podem ser subclassificados com base na estrutura química, como abaixo descrito [24, 25].

- ✓ Salicilatos (por exemplo, aspirina ou ácido acetilsalicílico);
- ✓ Ácidos propanoicos (Profenos) (por exemplo, ibuprofeno, naproxeno);
- ✓ Ácidos Arilo e Heteroarilacéticos (por exemplo, Proglumetacina);
- ✓ Antranilatos (por exemplo, Diclofenac mais reconhecido por Voltaren);
- ✓ Oxicams (Ácidos Enólicos) (por exemplo, Piroxicam);
- ✓ Fenilpirazolonas (por exemplo, Metamizol);
- ✓ Anilidas (por exemplo, acetaminofeno, mais conhecido por paracetamol).

## AINE's Seletivos

Os AINE's seletivos inibem apenas a enzima COX-2, permitindo a produção das prostaglandinas que protegem o estômago, não têm os efeitos antiplaquetários associados aos AINE's não seletivos e, portanto, não alteram a coagulação, enquanto conseguem aliviar a febre, a dor e a inflamação.

Alguns exemplos de AINE's seletivos são: Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib [24, 25].

### 1.5 Farmacocinética

A farmacocinética é a ciência que visa o estudo dos processos cinéticos envolvidos na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos (ADME), e que determinam uma curva concentração-tempo (figura 6). O termo “farmacocinética” foi introduzido pela primeira vez por F.H. Dost, em 1953, no seu texto, *Der Blütspiegel-Kinetic der Konzentrationsabläufe in der Frieslaufflüssigkeit* [26, 27, 28].

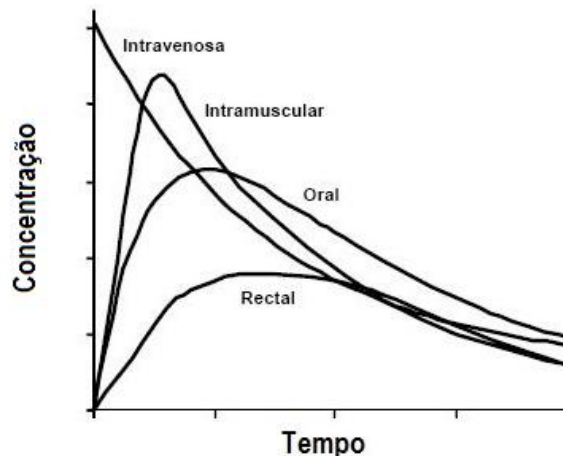


Figura 6 – Representação gráfica de curvas de concentração em função do tempo, após dose única. As diferentes curvas correspondem a diferentes vias de administração. Imagem adaptada.

A **absorção** é definida como o conjunto de processos biofarmacêuticos que ocorrem desde a administração do fármaco até que este atinja a corrente sistêmica. De acordo com a via de administração, o local de absorção varia, bem como a complexidade dos processos cinéticos, sendo a absorção oral a mais comum [29, 30].

No entanto, nem todas as moléculas do fármaco administrado são passíveis de ser absorvidas e/ou conseguem atingir a circulação sistémica, mas sim uma fração destas moléculas, denominada de **biodisponibilidade**. As moléculas do fármaco que são absorvidas mas são metabolizadas antes de atingirem a corrente sistémica, ao nível intestinal e/ou hepático, definem o conceito de primeira passagem, ou a fração de fármaco que é metabolizada pré-sistémicamente [28, 29, 30].

A **distribuição** define-se como o conjunto de processos cinéticos envolvidos na passagem dos fármacos da corrente sistémica para os diferentes tecidos e no seu regresso à corrente sistémica. A distribuição depende da perfusão sanguínea, da capacidade de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas e componentes de tecidos e da permeabilidade das paredes dos vasos e das membranas plasmáticas das células nos tecidos ao fármaco [29, 31, 32].

A **metabolização** define-se como o conjunto de processos cinéticos nos quais o fármaco sofre reações químicas (metabolismo de fase I e/ou fase II) e se transforma noutras espécies químicas (denominadas metabolitos), mas hidrossolúveis que permite a sua excreção por via renal. O fígado é o principal órgão de metabolismo dos fármacos. O citocromo P450 é o principal conjunto enzimático (de fase I) responsável pelo metabolismo de um grande número de fármacos [29, 31, 32].

A **excreção** define-se como o conjunto de processos cinéticos que permitem a eliminação dos fármacos por via renal ou biliar. A eliminação dos fármacos do organismo pode ocorrer assim por metabolismo e excreção na sua forma inalterada [31, 32].

A análise farmacocinética é conseguida por análise das curvas de concentração plasmática do fármaco ao longo tempo através de uma abordagem que recorre ao uso de modelos matemáticos que descrevam o perfil da curva (modelos compartimentais, modelos fisiológicos), ou através de uma abordagem que não necessita de modelos matemáticos (abordagem não compartimental). Em ambas as abordagens, as curvas de concentração plasmática de fármaco ao longo do tempo são caracterizadas por parâmetros farmacocinéticos, cuja descrição se apresenta abaixo:

Tabela 3 - Parâmetros Farmacocinéticos e a sua respetiva descrição.

Parâmetro	Descrição
$C_{max}$	Concentração plasmática máxima observada, obtida diretamente do perfil de concentração ao longo do tempo
$t_{max}$	Tempo no qual ocorre a concentração plasmática máxima observada
$AUC_{0-t}$	Área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (AUC) desde o tempo zero até ao tempo de amostragem em que a concentração plasmática é superior ao limite de quantificação. Este parâmetro é calculado pelo método trapezoidal
$AUC_{0-\infty}$	Área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (AUC) desde o tempo zero até ao infinito, calculada como: $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + (C_{last}/\lambda_z)$ , em que $C_{last}$ é a última concentração plasmática mesurável e $\lambda_z$ a constante de velocidade eliminação terminal
$\lambda_z$	Constante de velocidade eliminação terminal
$t_{1/2}$	Tempo de semi-vida de eliminação terminal, calculado como $\ln 2/\lambda_z$
Cl	Clearance total do fármaco no organismo, calculada como a razão da dose pela $AUC_{0-\infty}$ , após administração intravenosa
Cl/F	Clearance total do fármaco no organismo, afetado do fator de biodisponibilidade F, calculada como a razão da dose pela $AUC_{0-\infty}$ , após administração extravascular
$V_z$	Volume de distribuição aparente, baseado na fase terminal da curva de concentração plasmática vs tempo obtida após administração intravenosa. Este parâmetro é calculado de acordo
$V_z/F$	Volume de distribuição aparente afetado do fator de biodisponibilidade F, que para a administração extravascular não é conhecido. Este parâmetro é calculado pela equação: $\frac{Dose}{\lambda_z \cdot AUC_{0-\infty}}$

Através da utilização de modelos farmacocinéticos é possível igualmente realizar previsões dos perfis plasmáticos e de parâmetros farmacocinéticos em condições diferentes daquelas em que foram obtidos os dados experimentais, como diferente dose, condição de eliminação reduzida por insuficiência hepática ou renal, presença de alimentos ou interação com outro fármaco [27, 29].

Tendo em consideração que o uso de medicação na terapêutica de doença não crónica constitui um dos critérios de rejeição temporária de dadores por um período após administração (ver tabela 2), a previsão do tempo de eliminação total de um fármaco do

organismo é fundamental na possível suspensão do dador. Para esta previsão, o parâmetro farmacocinético mais importante é o tempo de semi-vida de eliminação terminal [33, 34].

Por definição, o tempo de semi-vida de eliminação terminal é o intervalo de tempo necessário para que a concentração do fármaco no organismo se reduza a metade da concentração original. Nos sistemas caracterizados por uma farmacocinética linear, a eliminação total de um fármaco no organismo decorre **idealmente ao fim de 10 vezes o tempo de semi-vida terminal desse fármaco** [24, 25].

Alguns fármacos, como o ibuprofeno, são rapidamente eliminados do organismo, ou seja, caracterizam-se por tempos de semi-vida terminal muito curtos. Contudo outros fármacos, como a varfarina e a digoxina, caracterizam-se por tempos de semi-vida terminal longos, demorando por isso muito tempo a serem eliminados do organismo [33].

A otimização da rejeição temporária de dadores pode então beneficiar pelo uso desta metodologia de análise farmacocinética.

### *1.6 Modelação Farmacocinética de Base Fisiológica*

Os seres vivos são constituídos por sistemas biológicos complexos, não sendo fácil estabelecer relação entre a dose de fármaco, a via de administração e a quantidade ou concentração de fármaco nas diversas zonas anatómicas, ao longo do tempo de duração do tratamento [28, 37].

De modo a conseguir prever a evolução temporal dos níveis do fármaco no organismo, e tendo por base as características anatomofisiológicas e as características físico-químicas do princípio ativo é possível elaborar modelos farmacocinéticos que englobem tantos compartimentos quantos os órgãos ou tecidos que o recebem, nestes modelos expressam-se matematicamente as velocidades dos processos de absorção, distribuição e eliminação, cada uma delas representada por inúmeros parâmetros farmacocinéticos, que finalmente conduzem a equações que permitem compreender, interpretar e prever as quantidades ou concentrações do fármaco no corpo em função do tempo [28, 37, 38].

A descrição matemática do modelo farmacocinético pode resultar em sistemas de equações diferenciais complexos cuja resolução é até impraticável por métodos analíticos,

o que na era pré- computacional era impensável, apenas os problemas de modelação mais simples podiam ser resolvidos por aproximação, geralmente, após linearização [28, 39].

Atualmente, os mais complexos problemas, que envolvem a determinação simultânea de um número considerável de variáveis farmacocinéticas clinicamente relevantes, podem ser rapidamente resolvidos, recorrendo-se a uma resolução baseada em métodos numéricos, solucionados quase instantaneamente por *softwares* computacionais [28, 39].

O modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK) é definido como uma simulação do comportamento farmacocinético de uma substância no corpo da espécie em estudo tendo por base o conhecimento prévio sobre a fisiologia e biologia do organismo em estudo, bem como propriedades específicas da substância, possibilitando assim obter uma representação mecanística *a priori* da substância em sistemas biológicos [40, 41, 42, 43, 44].

Ou seja, através da utilização de conhecimento prévio acerca da anatomia e fisiologia do individuo e propriedades físico-químicas da substância, é possível retratar processos complexos ao longo do corpo, simulando o seu desempenho *in vivo* [45, 46].

O conceito de PBPK foi concebido pela primeira vez em 1937 em “Cinética de distribuição de substância administradas ao corpo” por Teorell, sendo ao longo dos anos aperfeiçoado, tendo cada vez mais um papel importante na pesquisa e desenvolvimento farmacêutico, uma vez que é uma ótima maneira de armazenar (especialmente dados *in vitro* sobre ADME), representar e analisar dados experimentais, de maneira a que possam ser utilizados no desenvolvimento de novos medicamentos [42, 43, 45, 47, 48].

Os principais objetivos dos modelos PBPK incluem, mas não estão limitados a:

- ✓ Avaliar o efeito de interações Medicamentosas;
- ✓ Desenvolvimento de novas formulações;
- ✓ Extrapolações para novos cenários clínicos, como, pacientes cirróticos com comprometimento hepático;
- ✓ Extrapolações alométricas entre espécies;
- ✓ Extrapolações na mesma espécie entre diferentes populações étnicas ou com intervalos de idade nas mesmas populações, como por exemplo, adequar a terapêutica de um adulto a uma criança (por modificação nas propriedades fisiológicas e biológicas);

- ✓ Simulação de esquemas terapêuticos, como a simulação de regimes terapêuticos específicos (dosagem e intervalo de dosagem);
- ✓ Avaliar o impacto de diferentes formulações modificando os parâmetros do composto ou da formulação [40, 41, 42, 49].

O desenvolvimento de um modelo PBPK possui essencialmente três etapas principais, representadas na figura 7:

- Recolha de dados/ informação**
- Definição do Modelo PBPK**
- Simulação**

### **Recolha de dados/ informação**

A recolha de dados e informação na literatura é essencial para obter estimativas para os diversos parâmetros do modelo (parâmetros físico-químicos, fisiológicos, farmacocinéticos) [48, 50].

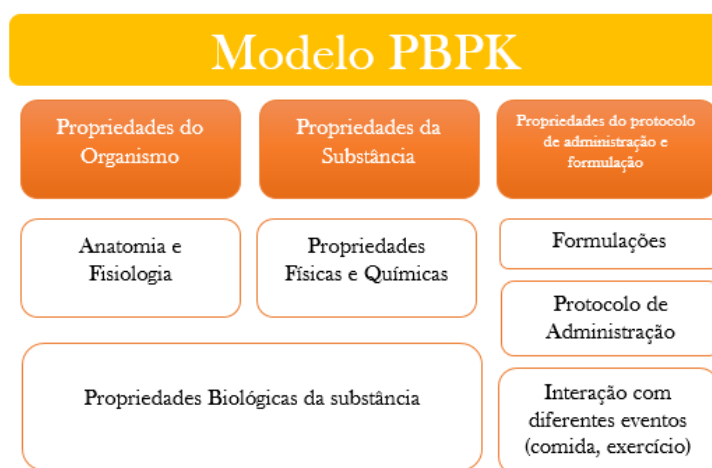


Figura 7 – Representação dos blocos de parâmetros incluídos no desenvolvimento de um modelo PBPK

### **Propriedades do Organismo**

Neste módulo do modelo, a anatomia e fisiologia do organismo em estudo (que é independente da substância) são caracterizadas por intermédio de parâmetros e equações

diferenciais referentes à composição de órgãos, fluxos sanguíneos, volumes de espaços celulares, intersticiais e vasculares dos órgãos relevantes. São também caracterizadas as taxas de perfusão e permeabilidade [44, 47, 51].

Considera-se ainda como propriedades do organismo, as propriedades “biológicas” da substância em estudo, i.e. no que respeita à sua interação entre o fármaco e o sistema biológico, como por exemplo a capacidade de ligação aos componentes tecidulares (proteínas, fosfolípidos, etc). O modelo inclui igualmente processos de difusão ativa e passiva. Os processos de difusão passiva são regidos por gradientes de concentração e pela físico-química do composto, enquanto que os processos de difusão ativa estão relacionados com a afinidade de ligação da substância à proteína, com a velocidade catalítica e a abundância proteica específica do tecido [42, 43, 47].

A combinação dos diferentes parâmetros de modelo permite por exemplo a previsão de processos passivos envolvidos na distribuição do fármaco no organismo [42, 43, 47].

### **Propriedades da substância ativa**

A parametrização específica da substância tem por base as suas características físico-químicas (lipofilia do composto, solubilidade, coeficiente de difusão, peso molecular, valor de pKa, ou seja características que são independentes do organismo), bem como em dados obtidos em experiências *in vitro* e *in vivo* realizadas anteriormente [42, 45, 51].

A lipofilicidade, por exemplo é um parâmetro essencial que, em conjunto com o peso molecular, é utilizado para calcular a permeabilidade dos fármacos nas membranas [42].

### **Propriedades de protocolo de administração e formulação**

Para a simulação com o modelo PBPK é igualmente necessário parametrizar o protocolo de administração e formulação, bem como eventos especiais que podem ocorrer, como o intervalo de tempo entre esvaziamentos da vesícula biliar ou a ingestão de refeições, ou mesmo a prática de exercício físico [42, 45].

Relativamente ao protocolo de administração, é necessário ter em conta a via de administração, a dose e o regime terapêutico, em caso de administração múltipla. A via de administração definirá se a substância ativa necessita de ser absorvida [42, 45].

Os fatores de formulação são essenciais em terapias orais, uma vez que a forma de dosagem e composição, tamanho e forma das partículas, excipientes, dimensões do comprimido, força de compressão do pó, composição do revestimento e espessura, podem afetar a dissolução e a absorção [42, 45].

### 1.6.1.1 Definição do modelo PBPK

A estrutura do modelo PBPK consiste em vários compartimentos que representam os órgãos e tecidos mais importantes (elementos críticos no processo ADME) ligados pelo sistema circulatório. O sangue é separado em sangue arterial e sangue venoso, com o sangue arterial a chegar ao órgão e o sangue venoso a sair do órgão, excepto no pulmão cuja circulação é contrária (figura 8) [44, 45, 46, 52].

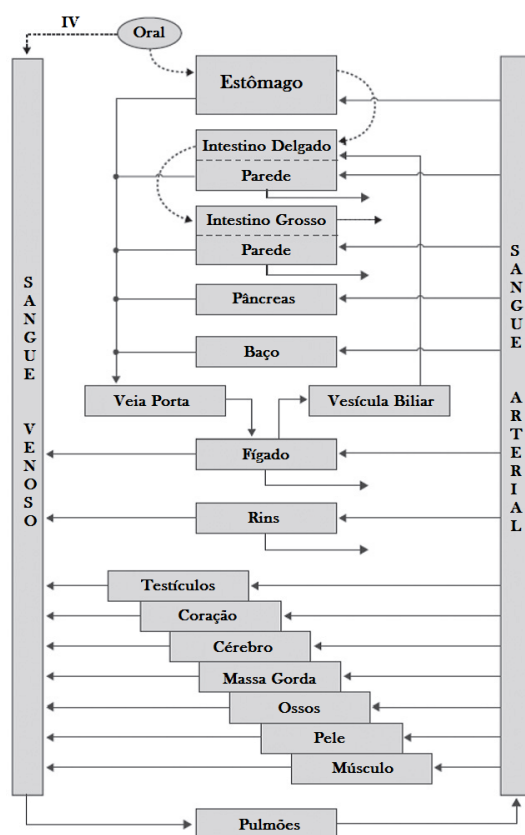


Figura 8 – Exemplo de estrutura de um modelo PBPK. Imagem adaptada [44, 47]

Uma vez criada a estrutura pode então definir-se o movimento do fármaco entre os diferentes tecidos, através de equações diferenciais que modelam o balanço de massa do fármaco nos tecidos ao longo do tempo. Estas equações descrevem assim a transferência do fármaco entre compartimentos (distribuição), o metabolismo e os processos de excreção [48, 52].

Para os compartimentos (ou tecidos), assume-se normalmente nos modelos PBPK um modelo de distribuição “Well Stirred”, sendo definidos por equações limitadas por fluxo e permeabilidade. Para manter o balanço de massa semelhante à realidade são levados em conta o fluxo de sangue arterial e venoso reais, em todos os tecidos [52, 53, 54, 55].

Os modelos PBPK podem ser desenvolvidos através de programação das equações diferenciais com software matemático genérico (ex. Matlab) ou através de software computacional específico (ex. SimCyp) [48, 56].

Após o desenvolvimento do modelo, a sua validação é realizada com base em dados observacionais próprios ou da literatura. [48, 52] A robustez dos modelos permite realizar simulações com resultados mais exatos. A utilização de modelos robustos permite diminuir os procedimentos experimentais com animais e humanos [45, 48].

#### 1.6.1.2 Software de Modelação Computacional: PK-Sim<sup>®</sup>

Na era computacional atual foi possível desenvolver uma enorme variedade de plataformas comerciais validadas em modelação PBPK [42, 47]:

- ✓ GastroPlus ([www.simulations-plus.com](http://www.simulations-plus.com));
- ✓ PK-Sim ([www.systemsbiology.com/products/pk-sim.html](http://www.systemsbiology.com/products/pk-sim.html));
- ✓ Simcyp ([www.simcyp.com](http://www.simcyp.com));
- ✓ ADMEWORKS DDI Simulator  
([http://www.fqs.pl/chemistry\\_materials\\_life\\_science/products/ddi\\_simulator](http://www.fqs.pl/chemistry_materials_life_science/products/ddi_simulator));
- ✓ CLOEPK (<http://www.cyprotex.com/insilico/>).

O software PK-Sim<sup>®</sup>, em conjunto com o software MoBi<sup>®</sup> (que permite a personalização de modelos) são disponibilizados na plataforma Open Systems Pharmacology (OSP ). [59, 60, 61].

O PK-Sim<sup>®</sup> é um software que permite fazer modulação de base fisiológica de todo o organismo (inclui 18 órgãos e tecidos). O desenvolvimento do modelo anatômico e fisiológico recorreu às bases de dados que caracterizam o organismo humano e de outras espécies (como por exemplo o ratinho, o rato, e o cão). O modelo PBPK inclui igualmente as equações que definem as propriedades químicas e biofarmacêuticas da substância ativa e da formulação (modelos de dissolução) [43, 59, 61, 62].

Este software permite prever a quantidade de fármaco nos diferentes processos cinéticos do fármaco no organismo (ADME) em estudo, a partir de informação das propriedades químicas do fármaco, como o peso molecular, a solubilidade, o pKa, a lipofilicidade, e a capacidade de ligação às proteínas. O modelo PBPK inclui modelos de relação estrutura-atividade (QSAR) que permitem obter estimativas para os parâmetros do modelo a partir das características químicas dos fármacos. O software permite igualmente fazer ajuste destes parâmetros, a partir de dados observacionais [46, 59, 61, 63].

No PK-Sim<sup>®</sup> o trato gastrointestinal é caracterizado através de uma adaptação do modelo ACAT, encontrando-se dividido em 12 compartimentos, para os quais é possível caracterizar individualmente as taxas de secreção gastro-intestinais e a absorção de água e do fármaco [43, 46, 61, 63].

Ao contrário da maioria dos softwares de modelação PBPK, o PK-Sim<sup>®</sup> possibilita escolher modelos diferentes e alterar os já existentes, uma vez que é totalmente compatível com o software MoBi<sup>®</sup>, que permite ter total acesso a todos os detalhes do modelo, incluindo a opção de extensas modificações e extensões do modelo. Desta forma, os modelos podem ser personalizados e configurados de modo a lidar com os desafios de investigação e desenvolvimento de fármacos atuais [59, 61, 62].

### **Modelação da absorção no PK-Sim<sup>®</sup>**

A permeabilidade intestinal específica (transcelular) é calculada no PK-Sim<sup>®</sup> a partir da lipofilicidade do fármaco e do peso molecular [61].

## Modelação da distribuição no PK-Sim®

### *Coefficientes de partição Órgão/Plasma*

Os coeficientes de partição órgão/plasma ( $K_{organ}$ ) são baseados no conceito do coeficiente de partição entre os constituintes do tecido com capacidade de ligação e a água. Estes incluem os coeficientes de partição lípido/água e proteína/água. Os coeficientes de partição órgão/plasma ( $K_{organ}$ ) para os diferentes tecidos são obtidos por diferentes modelos no PK-Sim®: o modelo standard e as metodologias desenvolvidas por Rodgers & Rowland, Schmitt, Poulin & Theil, and Berezhkovskiy [61].

Como exemplo, a equação para o modelo standard apresentada abaixo:

$$K_{organ} = \left( F_{water}^{organ} + K_{lipid} F_{lipid}^{organ} + K_{protein} F_{protein}^{organ} \right) \cdot f_u^{plasma} \quad (1)$$

with  $F_x^{organ}$  = volume fraction of water, lipid and protein,

$K_{lipid}$  = lipid/water partition coefficient,

$K_{protein}$  = protein/water partition coefficient,

$f_u^{plasma}$  = free fraction in plasma.

Os diferentes coeficientes de partição são calculados a partir dos seguintes dados:

$K_{lipid}$  Assume o valor da lipofilicidade introduzida

$K_{protein}$  Calculado a partir da lipofilicidade, usando uma correção determinada experimentalmente pela quantificação da fração de ligação inespecífica às diferentes proteínas de tecido nos vários órgãos, para um conjunto de diversos fármacos.

No modelo standard para estimação dos coeficientes de partição órgão/plasma ( $K_{organ}$ ), os parâmetros relevantes do fármaco são a lipofilicidade e a ligação às proteínas plasmáticas.

No modelo Schmitt de distribuição, os coeficientes de partição órgão/plasma são calculados com base nas interações electrostáticas entre as moléculas carregadas ao pH fisiológico e os fosfolípidos acídicos.

O coeficiente de partição entre o plasma e os glóbulos vermelhos é calculado de forma análogo ao parâmetro  $K_{organ}$ :

$$K_{rbc} = \left( F_{water}^{rbc} + K_{lipid} F_{lipid}^{rbc} + K_{protein} F_{protein}^{rbc} \right) \cdot f_u^{plasma} \quad (2)$$

### *Métodos de cálculo da permeabilidade celular*

As taxas de permeação através das membranas celulares (intersticial-membrana celular) dependem do produto entre a permeabilidade e a área de superfície (P x SA) em cada órgão. Os valores de permeabilidade (dependente do fármaco) são proporcionais à dupla camada de fosfolípidos e são calculados a partir das propriedades físico-químicas do fármaco. No PK-Sim<sup>®</sup> assume-se por simplificação que todas as membranas lipídicas possuem a mesma permeabilidade para uma dada substância [61].

No PK-Sim<sup>®</sup> existem três métodos diferentes para o cálculo da permeabilidade celular: modelo standard, modelo de Schmitt dependente da carga e modelo de Schmitt dependente da carga normalizado para o PK-Sim<sup>®</sup>.

## **2. Objetivos**

O trabalho de dissertação no âmbito do Mestrado em Ciências Biofarmacêuticas tem por objetivos a análise farmacocinética de alguns destes fármacos, com base na prevalência do seu consumo, e na definição do período de tempo aconselhado para a sua eliminação total do dador.

O trabalho tem como foco a classe dos fármacos anti-inflamatórios não esteroides que originam a exclusão temporária de dadores por um período de 120h após a sua administração.

Este grupo terapêutico inclui fármacos de não prescrição médica, usados como analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios.

### 3. Materiais e Métodos

Nesta secção são apresentadas as três tarefas que foram realizadas de modo a comprovar a hipótese colocada e a alcançar o objetivo desta tese.

#### *3.1 - 1ª Tarefa → Seleção dos AINE'S a estudar*

O primeiro passo para a realização da pesquisa foi a seleção dos AINE's que existem aprovados no mercado em Portugal. Para tal, foi necessário analisar as estatísticas publicadas e também contactar o Infarmed IP. Contactou-se também o Instituto Português do Sangue e da Transplantação.

#### *3.2 - 2ª Tarefa → Revisão da Literatura*

Para obter o sucesso esperado desta tese foi necessária uma revisão cuidada da literatura, que consistiu recolher informação acerca do tempo de semi-vida de eliminação dos fármacos pertencentes ao grupo de fármacos em estudo. Para tal, a análise da literatura concentrou-se principalmente no Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos medicamentos, disponível a partir da base de dados do Infarmed cuja consulta foi realizada através da hiperligação <http://app7.infarmed.pt/infomed/>.

#### *3.3 - 3ª Tarefa → Análise in Silico dos AINE'S*

A metodologia experimental conclui-se com a análise *in silico* por forma a fazer previsão dos perfis farmacocinéticos e dos tempos de semi-vida de eliminação dos fármacos selecionados. Esta análise permitirá perceber se a rejeição de dadores de sangue tendo em conta a interpretação farmacocinética atual está a ser realizada da melhor forma.

A análise *in silico* será realizada com recurso ao software computacional PK-Sim® na versão 7.3.0.

## Procedimento:

- a) Seleção da população: o PK-Sim<sup>®</sup> permite selecionar a população para a qual irá ser simulado o perfil plasmático do fármaco. Desta população a amostra pode ser um único indivíduo ou um conjunto de indivíduos (n). A figura 9 exemplifica a janela do software relativa à seleção da população;

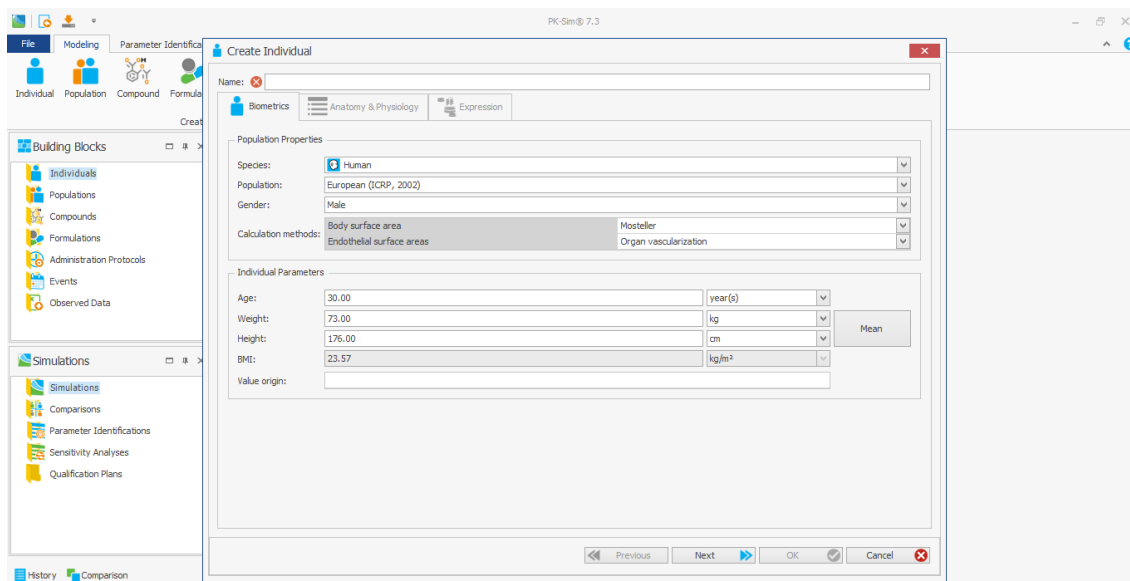


Figura 9 - Janela do software PK-Sim através da qual se seleciona a população

- b) Definição das características químicas e biofarmacêuticas da molécula que será estudada, como o peso molecular, a solubilidade, o pKa, a lipofilicidade (logP), a percentagem de ligação às proteínas plasmáticas, etc (figura 10);

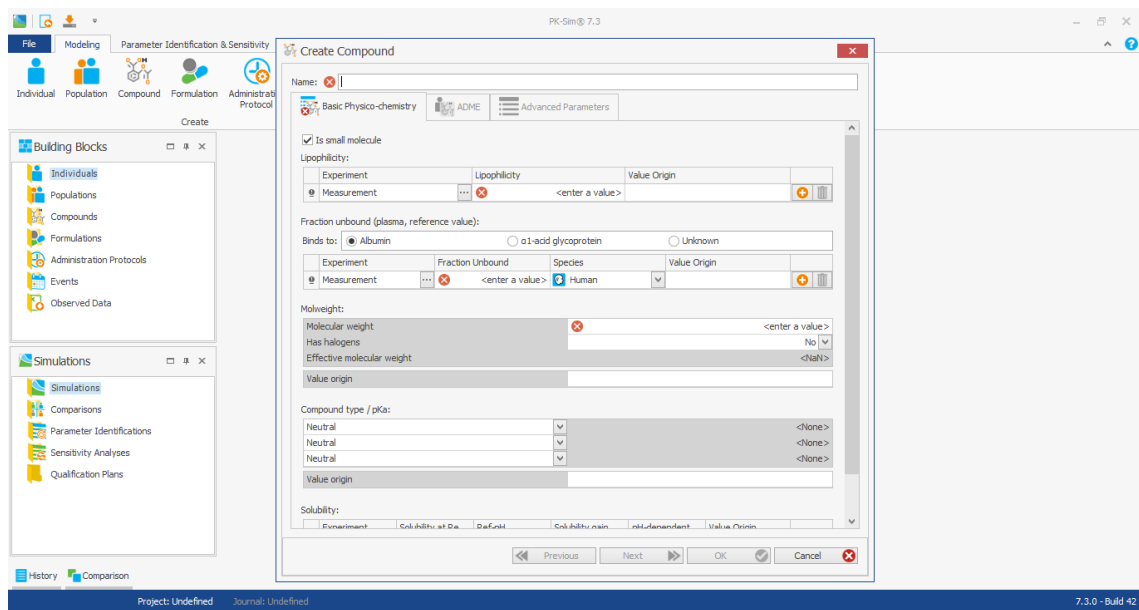


Figura 10 - Janela do software PK-Sim, através da qual se dá informação ao modelo do valor das estimativas dos parâmetros químicos e biofarmacêuticos do modelo PBPK.

c) Definição do protocolo de administração (figura 11);

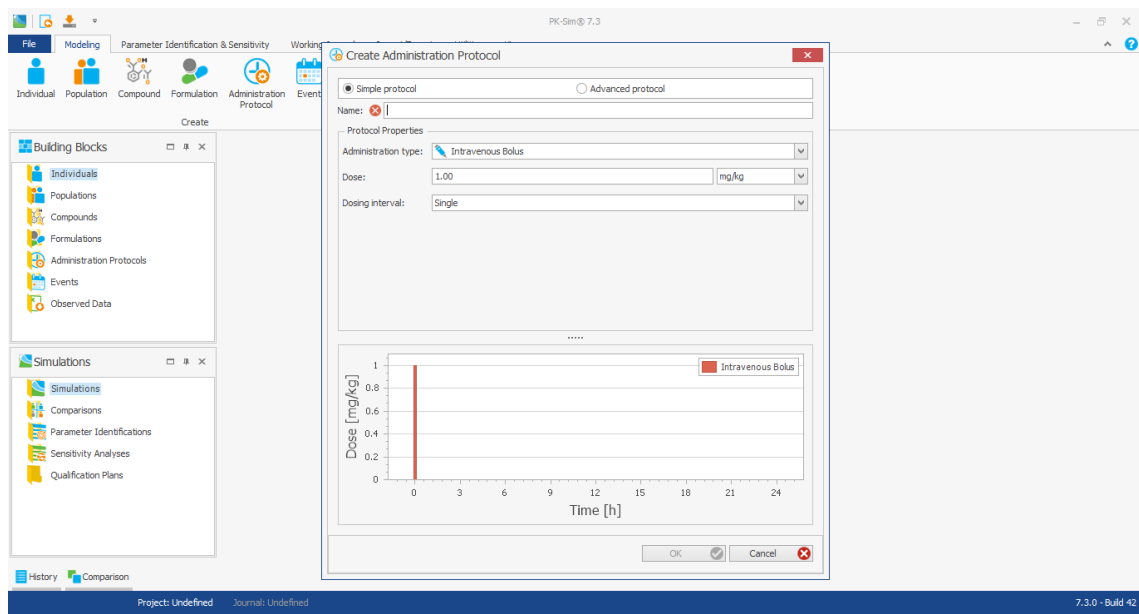


Figura 11- Janela do software PK-Sim, através da qual se dá informação ao modelo sobre as características do protocolo de administração

d) Execução da simulação (figura 12);

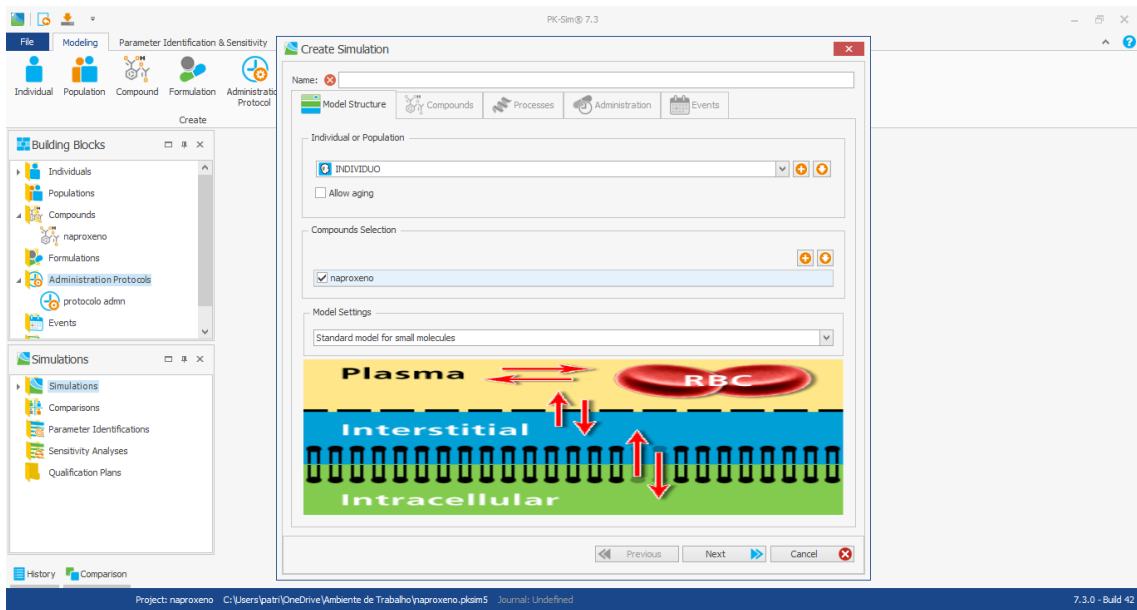


Figura 12 - Janela do software PK-Sim, através da qual se executa a simulação

- e) Ajustamento dos parâmetros do modelo considerados como sensíveis, por forma a uma aproximação do perfil farmacocinético simulado ao perfil experimental;
- f) Obtenção dos resultados da simulação, com gráfico de concentração plasmática de fármaco em função do tempo, e parâmetros farmacocinéticos (área sob a curva (AUC), concentração máxima ( $C_{max}$ ), o tempo em que ocorreu a concentração máxima ( $t_{max}$ ) e o tempo de semi-vida ( $t_{1/2}$ ) (figura 13). É igualmente possível obter perfis de concentração do fármaco nos compartimentos intersticial ou intracelular, de qualquer tecido do modelo. Os resultados obtidos podem ser exportados para o Microsoft Excel.

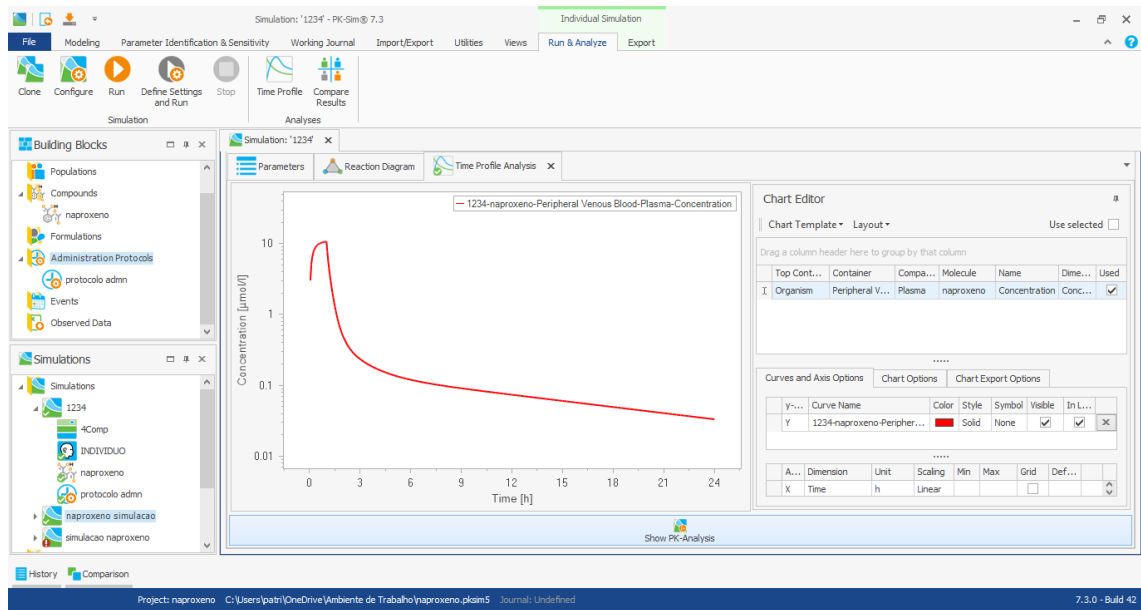


Figura 13- Janela do software PK-Sim, através da qual se visualiza o perfil de concentração do fármaco e onde são apresentados os parâmetros farmacocinéticos após simulação.

## 4. Resultados Experimentais e Discussão

### 4.1 Seleção dos AINE's

Após consulta de resultados estatísticos públicos (internet) respeitantes ao consumo de medicamentos, os AINE's mais consumidos são o **Ibuprofeno**, o **Diclofenac** e o **Naproxeno** [64, 65, 66]. No entanto, de acordo com a última estatística do Infarmed sobre a venda de medicamentos não sujeitos a receita médica no ano de 2019, desde Janeiro a Junho, o **ibuprofeno** e o **diclofenac** pertencem ao grupo das 5 substâncias ativas mais vendidas [67].

De entre a enorme quantidade de AINE's disponíveis no mercado, foram então selecionados com base nas estatísticas e informações acima referidos, 3 AINE's: o Diclofenac, o Ibuprofeno e o Naproxeno.

#### 4.1.1 Análise Do Resumo das Caraterísticas do Medicamento

Através de análise dos RCMs dos fármacos em estudo são apresentadas em seguida as propriedades farmacocinéticas dos mesmos, em três formas farmacêuticas, nomeadamente a propriedade de interesse no propósito deste estudo, o tempo de semi-vida de eliminação.

✓ Diclofenac

Forma Farmacêutica: Gel (10mg/g)

Absorção: Após aplicação tópica, o diclofenac é bem absorvido para as camadas subcutâneas da pele. O nível máximo de diclofenac após uma dose de 7,5 g de 1% de concentração é de aproximadamente 3,9 ng/ml, em média, em voluntários saudáveis. Após vários dias de tratamento, a concentração na pele e tecidos moles de pacientes com artrose atingiu valores 30 a 40 vezes superiores aos do plasma. A absorção do diclofenac na concentração de 1%, aplicado na pele sã atingiu 6 a 7 % em indivíduos saudáveis.  
Distribuição: A concentração do diclofenac foi medida no plasma e tecido e fluido

sinovial, após aplicação tópica nas articulações das mãos e joelhos. A sua concentração plasmática máxima foi cerca de 100 vezes inferior do que após administração oral. O diclofenac liga-se 99,7% às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (99,5%). Metabolismo: A biotransformação do diclofenac em pequena extensão por glucoronização direta da molécula, e principalmente hidroxilações simples e múltiplas. O metabolito principal é o 4-hidroxi-diclofenac (30%-40%). A maior parte destes metabolitos hidroxil são conjugados com o glucoronido (hidroxil-gluconatos). Todos os metabolitos são biologicamente ativos, mas em menor extensão que o diclofenac. Eliminação: O diclofenac e os seus metabolitos são principalmente excretados através da urina. A clearance total do diclofenac do plasma é de  $263 \pm 56$  mL/min. **O tempo de semi-vida de eliminação no plasma é 1-2 horas. Os seus metabolitos, têm um tempo de semi-vida no plasma semelhante (de 1-3 horas).** Aproximadamente 60% da dose administrada é eliminada pela urina na forma de metabolitos, e apenas 1% na forma de diclofenac. O restante é eliminado como metabolitos pela bÍlis e nas fezes” [68].

Forma Farmacêutica: Comprimido Revestido (50mg)

“O diclofenac é bem absorvido por via oral e é amplamente metabolizado em compostos fenólicos. Existe uma importante circulação entero-hepática. No homem, mais de 90% do diclofenac sódico administrado por via oral é absorvido, mostrando um metabolismo pré-sistémico de 40%. A  $C_{max}$  é alcançada entre 10 a 30 minutos após a administração e é da ordem de 1 mg/mL. A área sob curva é dose-dependente e o **tempo de semi-vida médio de eliminação é de 1-2 horas.** O volume de distribuição é de 0,12 L/Kg e a sua ligação às proteínas plasmáticas é superior a 99,5%; distribui-se no líquido sinovial de doentes com osteoartrite e artrite reumatóide, sendo eliminado mais lentamente do que no plasma. Como sucede nos animais, metaboliza-se em compostos fenólicos, dos quais se estudaram cinco; o metabolito principal é o 4'-hidroxi. As concentrações plasmáticas máximas dos cinco metabolitos são baixas. **Os metabolitos mono e dihidroxi caracterizam-se por tempos de semi-vida médios semelhantes às de Diclofenac (1-3 horas) e o metabolito hidroximetoxi tem um tempo de semi-vida média de cerca de 80 horas.** 20 a 30% da dose oral administrada do metabolito 4'-hidroxi é excretada pela urina e 10-20% pela bÍlis. Os conjugados de Diclofenac inalterados alcançam 5-10% da dose recuperada na urina e menos de 5% da excretada pela bÍlis. Na urina detetaram-se quantidades inferiores a 1% de Diclofenac livre. A idade e as insuficiências renal e hepática parecem não ter um

efeito significativo nas concentrações de Diclofenac, apesar da concentração dos metabolitos poder aumentar na insuficiência renal grave” [69].

Forma Farmacêutica: Solução injetável (75mg/3mL)

“Absorção: Após administração de 75 mg de diclofenac por injeção intramuscular, a absorção inicia-se imediatamente e, após cerca de 20 minutos, obtêm-se concentrações plasmáticas máximas médias de aproximadamente 2,5 mg/mL (8 mmol/L). A quantidade absorvida apresenta uma relação linear com o aumento da dose.

Após administração de 75 mg de diclofenac sob a forma de perfusão intravenosa durante 2 horas, as concentrações plasmáticas máximas médias são de aproximadamente 1,9 mg/mL (5,9 mmol/L). As perfusões mais curtas (e por isso mais rápidas para a administração da dose total) produzem concentrações plasmáticas máximas mais elevadas, enquanto que as infusões mais prolongadas atingem, após 3 a 4 horas, níveis de concentração proporcionais à taxa de perfusão. Em contrapartida, as concentrações plasmáticas registam uma rápida redução após terem atingido a concentração máxima na sequência da injeção intramuscular ou de administração de comprimidos de revestimento entérico ou supositórios. A área sob a curva da concentração (AUC) após administração intramuscular ou intravenosa é aproximadamente o dobro da AUC após a administração oral ou retal da mesma dose, uma vez que aproximadamente metade do princípio ativo é metabolizado durante a primeira passagem hepática (efeito de "primeira passagem"), quando administrado pelas vias oral ou retal.

O comportamento farmacocinético mantém-se inalterado após administração repetida. Não se regista qualquer acumulação desde que os intervalos de dosagem recomendados sejam devidamente cumpridos.

Distribuição: A taxa de ligação de diclofenac às proteínas séricas é de 99,7 %, com uma ligação preferencial à albumina (99,4%). O volume de distribuição aparente pode ser calculado como 0,12-0,17 L/kg. O diclofenac distribui-se para o líquido sinovial, onde se obtêm concentrações máximas 2-4 horas após se atingirem os valores plasmáticos máximos. Estas concentrações máximas no líquido sinovial são mais elevadas que no plasma, mantendo-se assim durante um período de até 12 horas.

**Biotransformação:** A biotransformação de diclofenac envolve, em parte, a glucoronidação da molécula intacta, embora se registre principalmente hidroxilação e metoxilação múltipla e simples, produzindo vários metabolitos fenólicos (3'-hidroxi,4'-hidroxi, 4,5-dihidroxi e 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenac), a maioria dos quais são convertidos em conjugados do glucuronido. Dois destes metabolitos fenólicos são biologicamente ativos, embora a um nível muito inferior ao do diclofenac.

**Eliminação:** A depuração sistémica total de diclofenac no plasma é de 236±56 ml/min (valor médio ± DP). **A semivida terminal no plasma é de 1-2 horas. Quatro dos metabolitos, incluindo os dois metabolitos ativos, apresentavam igualmente semividas plasmáticas curtas, de 1-3 horas. Um dos metabolitos, o 3'-hidroxi4'-metoxi-diclofenac possui uma semivida plasmática muito prolongada. Este metabolito é, contudo, praticamente inativo.** Cerca de 60 % da dose administrada é excretada na urina, sob a forma de conjugado do glucuronido da molécula intacta e de metabolitos, na sua maioria também convertidos em conjugados do glucuronido. Menos de 1 % é excretado sob a forma de substância inalterada. A dose restante é eliminada sob a forma de metabolitos através da bÍlis, nas fezes” [70].

Na tabela 4 é possível observar-se o resumo resultante da informação anteriormente apresentada acerca dos RCM's do Diclofenac nas diferentes formas farmacêuticas e respectivas quantidades de administração.

*Tabela 4 - Resumo do resultado dos RCM's para o t1/2 no Diclofenac*

<i>AINE em estudo</i>	<i>Forma farmacêutica e respectiva quantidade de administração</i>		
	<b>Gel (10mg/g)</b>	<b>Comprimido Revestido (50mg)</b>	<b>Solução injetável (75mg/3mL)</b>
<i>Diclofenac</i>	t½: 1-2 h	t½: 1-2 h	t½: 1-2 h
	t ½ dos metabolitos: 1- 3h	t ½ dos metabolitos: 1- 3h	t ½ dos metabolitos: 1- 3h

✓ Ibuprofeno

Forma Farmacêutica: Granulado Efervescente 600mg

“Ibuprofeno é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, sendo alcançada a concentração sérica máxima 1-2 horas após a administração. **O tempo de semi-vida de eliminação é aproximadamente de 2 horas.** O ibuprofeno é metabolizado no fígado em dois metabolitos inativos e estes, juntamente com o ibuprofeno inalterado, são eliminados pelos rins quer sob a forma inalterada ou conjugada. A eliminação pelos rins é rápida e completa. Ibuprofeno liga-se fortemente às proteínas do plasma” [71].

Forma Farmacêutica: Comprimido Revestido 400mg

“Absorção e Distribuição: O ibuprofeno é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, sendo atingida a concentração sérica máxima 1-2 horas após a administração. O ibuprofeno liga-se fortemente às proteínas do plasma.

Biotransformação e Eliminação: O ibuprofeno é metabolizado no fígado em dois metabolitos inativos e estes, juntamente com o ibuprofeno inalterado, são eliminados pelos rins quer sob a forma inalterada ou conjugada. A eliminação pelos rins é rápida e completa. **O tempo de semi-vida de eliminação é de aproximadamente 2 horas**” [72].

Forma Farmacêutica: Suspensão Oral 20mg/ml

“Absorção: O ibuprofeno é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, sendo atingida a concentração sérica máxima 1-2 horas após a administração.

Distribuição: O ibuprofeno liga-se fortemente às proteínas do plasma.

Biotransformação: O ibuprofeno é metabolizado no fígado em dois metabolitos inativos e estes, juntamente com o ibuprofeno inalterado, são eliminados pelos rins quer sob a forma inalterada ou conjugada.

Eliminação: **O tempo de semi-vida de eliminação é de aproximadamente 2 horas.** A eliminação pelos rins é rápida e completa” [73].

Na tabela 5 é possível observar-se o resumo resultante da informação anteriormente apresentada acerca dos RCM's do Ibuprofeno nas diferentes formas farmacêuticas e respectivas quantidades de administração.

Tabela 5 - Resumo do resultado dos RCM's para o t1/2 no Ibuprofeno

<i>AINE em estudo</i>	<i>Forma farmacêutica e respectiva quantidade de administração</i>			
	<b>Granulado Efervescente (600mg)</b>	<b>Comprimido Revestido (400mg)</b>	<b>Suspensão (20mg/ml)</b>	<b>Oral</b>
<i>Ibuprofeno</i>	t½: 2 h	t½: 2 h	t½: 2 h	

✓ Naproxeno

Forma Farmacêutica: Comprimido 250mg

“Absorção: O naproxeno é rápida e completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal após administração oral. A presença de alimentos pode retardar a absorção do naproxeno mas não afeta a extensão da absorção. Após administração oral, os níveis plasmáticos máximos são atingidos 2 a 4 horas após a administração, dependendo da ingestão de alimentos.

Distribuição: O naproxeno tem um volume de distribuição de 0,16 L/Kg. Em concentrações terapêuticas, a ligação do naproxeno à albumina é superior a 99%. Para doses de naproxeno superiores a 500 mg/dia, verifica-se um aumento da concentração plasmática inferior ao proporcional, devido à depuração acelerada causada pela saturação da ligação às proteínas plasmáticas que ocorre com doses elevadas. Contudo, a concentração de naproxeno livre continua a aumentar proporcionalmente à dose. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são atingidas após 3 - 4 dias de terapêutica. O naproxeno distribui-se no líquido sinovial, atravessa a placenta e tem sido detetado no leite materno numa concentração de aproximadamente 1% da detetada no plasma.

Biotransformação: O naproxeno é extensamente metabolizado no fígado em 6-0-

desmetil-naproxeno.

Eliminação: Cerca de 95% de qualquer dose de naproxeno é excretada pela urina, principalmente sob a forma de naproxeno (menos de 1%), 6-O-desmetil-naproxeno (menos de 1%) ou sob a forma dos seus conjugados (66-92%). Verificou-se que a taxa de excreção dos metabolitos e conjugados coincide praticamente com a taxa de eliminação plasmática do naproxeno. Quantidades pequenas, 3% ou inferiores, são excretadas nas fezes. A depuração de naproxeno é de aproximadamente 0,13 mL/min/kg. **O tempo de semi-vida de eliminação do naproxeno é de aproximadamente 14 horas** e é independente da forma química ou da formulação” [74].

#### Forma Farmacêutica: Supositório 500mg

“Absorção: No Homem, após administração oral, o naproxeno é completamente absorvido no trato gastrointestinal. As concentrações plasmáticas máximas após cada administração são atingidas ao fim de 2-4 horas, dependendo da ingestão de alimentos e da administração concomitante de protetores gástricos. O estado estacionário é alcançado ao fim de 4- 5 tomas. O naproxeno é completamente absorvido após administração rectal, mas as concentrações plasmáticas máximas são ligeiramente inferiores às obtidos com a mesma dose administrada por via oral.

Distribuição: As concentrações plasmáticas de naproxeno aumentam proporcionalmente com a dosagem até doses de 500 mg; doses superiores a esta tendem a produzir uma relação menos linear na curva de concentração plasmática/tempo. Esta resposta não linear da AUC nas doses mais elevadas, poderá ser atribuída a uma depuração renal acelerada como resultado de um aumento nos níveis de naproxeno livre quando a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas está saturada. Este mecanismo de auto regulação, que limita os níveis de naproxeno circulante no plasma no Homem, poderá ser um fator limitativo dos efeitos tóxicos resultantes de uma eventual sobredosagem. Em níveis terapêuticos, o naproxeno encontra-se ligado à albumina sérica em mais de 99%. A concentração do naproxeno no líquido sinovial é de cerca de 74% do nível sérico, 15 horas após a administração.

Biotransformação: Os metabolitos são praticamente destituídos de atividade farmacológica. Os padrões metabólicos são semelhantes tanto para doses elevadas como para doses baixas, havendo também pouca diferença entre a metabolização do fármaco

no adulto e na criança.

**Eliminação: O naproxeno possui um tempo de semi-vida de eliminação de aproximadamente 13 horas.** Cerca de 95% de uma dose de naproxeno é excretada na urina sob a forma de naproxeno inalterado, 6-o-desmetil naproxeno e seus conjugados (70% na forma livre e 25% na forma conjugada). A taxa de excreção coincide sensivelmente com a taxa de desaparecimento do fármaco do plasma. Pequenas quantidades do fármaco são excretadas no leite materno. O naproxeno é geralmente bem tolerado, apresentando contudo os efeitos adversos a nível do trato gastrointestinal, característicos dos AINE. O fármaco não induz enzimas metabolizadora” [75].

#### Forma Farmacêutica: Comprimido Revestido 250mg

“Absorção: Após administração oral, o naproxeno sódico é hidrolisado no suco gástrico ácido. As micropartículas do naproxeno são libertadas e dissolvidas mais rapidamente no intestino delgado. Esta ação tem como resultado uma absorção mais rápida e mais completa do naproxeno e, conseqüentemente, os níveis plasmáticos de eficácia analgésica são atingidos mais rapidamente. Após a administração de dose única de naproxeno sódico em jejum, as concentrações plasmáticas máximas de naproxeno são atingida dentro de 1 – 2 horas, enquanto que após a administração de uma dose única com alimentos, estas ocorrem dentro de 2 – 4 horas, dependendo da quantidade de alimentos presentes no estômago. Embora os alimentos diminuam a taxa de absorção, não diminuem a sua extensão. O estado estacionário é alcançado após a administração de no máximo 5 doses, isto é, em 2 – 3 dias. Os níveis plasmáticos de naproxeno aumentam proporcionalmente com a dose até doses de 500 mg. Em doses superiores, apresentam uma menor proporcionalidade, devido à saturação das proteínas plasmáticas a que se liga o naproxeno; a depuração da creatinina também aumenta.

Distribuição: Na dosagem habitual, os níveis plasmáticos de naproxeno encontram-se entre 23 mg/L e 49 mg/L. Em concentrações até 50 mg/L, 99% do naproxeno está ligado às proteínas plasmáticas. Em concentrações mais elevadas, a fração de naproxeno livre aumenta; foi detetado 2,4% de naproxeno livre em concentrações de 47,3 mg/L. Devido à extensa ligação às proteínas plasmáticas, o volume de distribuição é pequeno, sendo de apenas 0,9 L/kg do peso corporal.

Biotransformação e eliminação: Aproximadamente 70% da substância ativa é excretada sem que tenha sido metabolizada, sendo que 60 % se encontra ligada ao ácido glucorónico ou a outros conjugados. Os restantes 30% de naproxeno são metabolizados em 6-desmetilnaproxeno ineficaz. Aproximadamente 95% do naproxeno é excretado na urina e 5% é excretado nas fezes. **O tempo de semi-vida biológica do naproxeno é de 12 a 15 horas** e não depende nem da dose nem dos níveis plasmáticos de naproxeno. A clearance da creatinina depende dos níveis plasmáticos de naproxeno, provavelmente devido ao aumento da substância ativa livre em níveis plasmáticos mais elevados” [76].

Na tabela 6 é possível observar-se o resumo resultante da informação anteriormente apresentada acerca dos RCM's do Naproxeno nas diferentes formas farmacêuticas e respectivas quantidades de administração.

*Tabela 6 - Resumo do resultado dos RCM's para o t1/2 no Naproxeno*

<i>AINE em estudo</i>	<i>Forma farmacêutica e respectiva quantidade de administração</i>		
	<b>Comprimido (250mg)</b>	<b>Supositório (500mg)</b>	<b>Comprimido Revestido (250mg)</b>
<i>Naproxeno</i>	t½: 14h	t½: 13 h	t½: 12 – 15h

#### 4.1.2 Seleção do anti inflamatório não esteroide a estudar com base no valor do tempo de semi-vida de eliminação

Após análise dos resumos de características dos medicamentos contendo diclofenac, ibuprofeno e naproxeno, pode concluir-se que o naproxeno caracteriza-se pelo maior tempo de semi-vida de eliminação, podendo este ser o valor limitante para a definição do tempo de restrição temporária dos dadores de sangue após a toma destas substâncias. Nesta perspectiva, optou-se por apenas modelar o perfil farmacocinético do naproxeno, com ajustamento a dados experimentais publicados [80]. A modelação foi realizada inicialmente para um único indivíduo e posteriormente para um conjunto de indivíduos (100), ambos pertencentes à mesma população.

## 4.2 Análise in Silico: Simulação Farmacocinética com base fisiológica no software PK-Sim®

### 4.2.1 Características da População

As características demográficas para a população simulada apresentam-se na tabela 7.

Tabela 7 - Características demográficas para a população utilizada nas simulações

Parâmetros	Individual	População
<b>População (baseada no ICRP, 2002)</b> (n)	Europeia (1)	Europeia (100)
<b>Género</b>	Masculino	50% Masculino/Feminino
<b>Idade (anos)</b>	30	18 a 65
<b>Peso (kg)</b>	73.00	50.00 a 100.0
<b>Altura (cm)</b>	176.00	150.0 a 190.0
<b>Body Mass Index (kg/cm<sup>2</sup>)</b>	23.57	--
<b>Anatomia – Volumes dos órgãos</b>	Valores por defeito do PK-Sim®	
<b>Fisiologia</b> <i>Fluxos sanguíneos</i> <i>GFR</i> <i>Tempo de trânsito no trato gastrointestinal</i> <i>Trato gastrointestinal – pH</i> <i>Composição dos órgãos</i> <i>pH (Plasma, intracelular, intersticial, eritrócitos, saliva)</i> <i>Hematócrito</i> <i>Fator de escala das proteínas plasmáticas</i>	Valores por defeito do PK-Sim®	

### 4.2.2 Características químicas do naproxeno

As características químicas do naproxeno utilizadas para a simulação farmacocinética de base fisiológica foram obtidas a partir das seguintes fontes:

Human Metabole DataBase (<http://www.hmdb.ca/>)

DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>)

Small Molecule Pathway DataBase (<http://smpdb.ca/>)

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

## *Naproxeno*

Forma molecular: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 230.26 g/mol

Lipofilicidade (logP): forma não iônica: 2.66; forma iônica: -0.77

pKa: 4.15 (ácido)

Estrutura química:

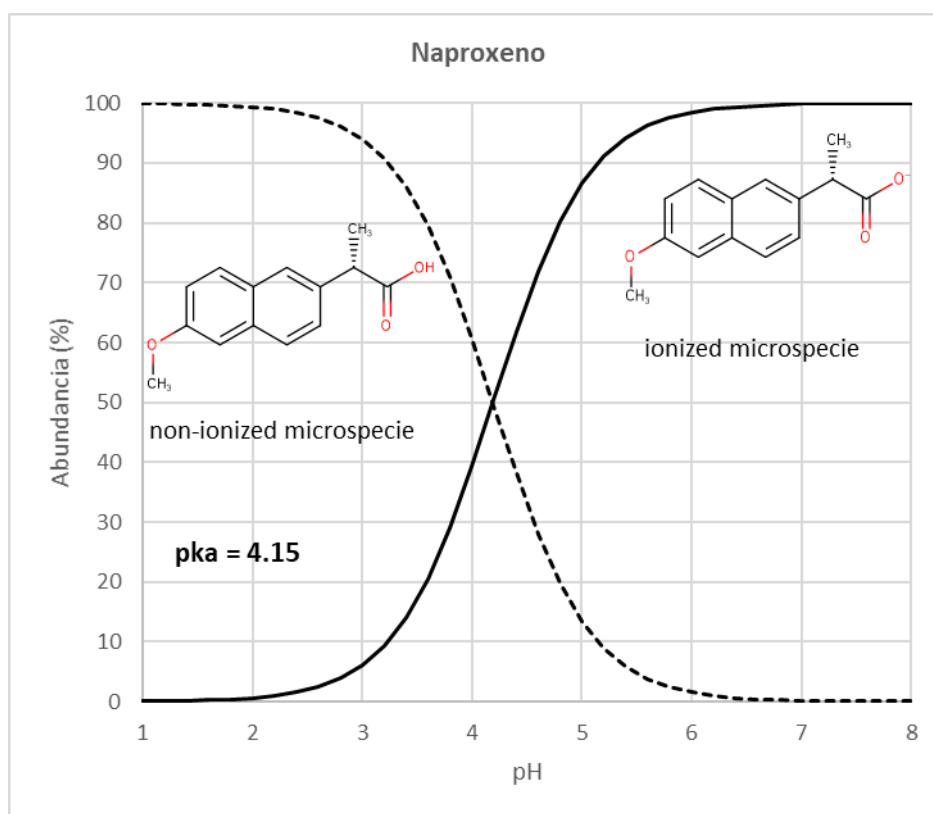


Figura 14 - Representação gráfica da estrutura química do Naproxeno

A pH ácido (1.2), o naproxeno apresenta-se na sua forma não ionizada, enquanto que a pH 6.8 (pH intestinal), o naproxeno apresenta-se totalmente na forma ionizada.

Perfil de Solubilidade:

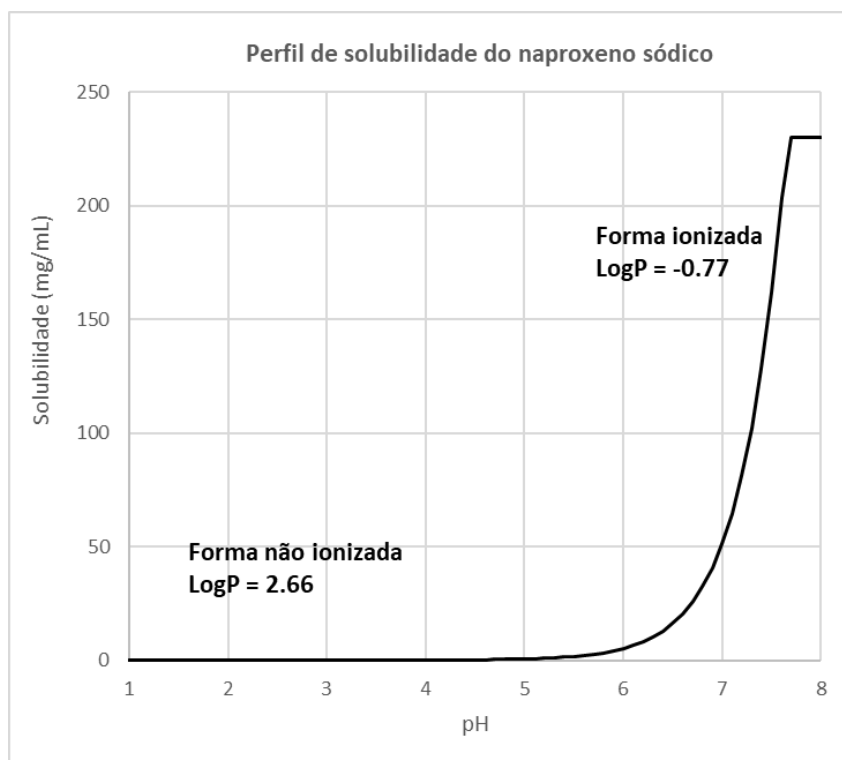


Figura 15 - Representação gráfica do perfil de solubilidade do naproxeno

A solubilidade do naproxeno aumenta consideravelmente a partir do pH 6.8, aquando da ionização do ácido carboxílico.

Fração livre: 1%

Metabólitos ativos: Não

Enzimas envolvidas na metabolização: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, SLC22A6, SLCO1A2, UGT1A1, UGT2B7.

#### 4.2.3 Características biofarmacêuticas e farmacocinéticas do naproxeno

A tabela 8 resume as características biofarmacêuticas e farmacocinéticas do naproxeno. A estimativa da permeabilidade foi obtida a partir PK-Sim<sup>®</sup>. As estimativas para a clearance renal e hepáticas foram obtidas a partir da clearance total descrita no RCM do fármaco, assumindo-se que o fármaco é apenas eliminado por via renal e hepática, e que o fármaco não é secretado nem reabsorvido no rim ( $Cl_r = GFR \times \text{fração livre}$ ). A clearance hepática é obtida por diferença entre a clearance total e a clearance renal estimada.

Tabela 8 – Resumo das características biofarmacêuticas e farmacocinéticas do Naproxeno

<b>Parâmetros</b>	<b>Estimativa</b>
<i>Permeabilidade intestinal efetiva (P<sub>eff</sub>) (cm/min)</i>	5.29 x 10 <sup>-8</sup>
<i>Clearance total (mL/min/kg)</i>	0.13
<i>Clearance renal (mL/min/kg)</i>	0.0171
<i>Clearance hepática (mL/min/kg)</i>	0.1129

#### 4.2.4 Formulação e protocolo de administração

Na simulação PBPK assumiu-se que o naproxeno é administrado na forma de sal sódico e sob uma forma de liberação imediata, com o perfil de dissolução médio obtido em meio tamponado a pH 6.8 abaixo tabelado. Assumiu-se uma dose única de 550 mg administrada em jejum.

Tabela 9 - Razão entre a percentagem de Naproxeno que é dissolvida ao longo do tempo

<b>Tempo (min)</b>	<b>Naproxeno comprimidos 550 mg % dissolvida</b>
0	0,00%
10	4,40%
15	40,0%
20	67,3%
30	91,0%
40	95,9%
45	97,0%
50	98,0%
60	100%

Na simulação assumiu-se ainda as seguintes estimativas para a dissolução de partículas de naproxeno:

Tabela 10 - Parâmetros estimados para a dissolução de partículas de naproxeno

<b>Parâmetros</b>	<b>Individual</b>	<b>População</b>
<i>Fármaco precipitado tratado como:</i>	Solúvel	Solúvel
<i>Coefficiente de difusão aquoso (cm<sup>2</sup>/min)</i>	4.61x10 <sup>-4</sup>	4.61x10 <sup>-4</sup>
<i>Densidade (naproxeno) (g/cm<sup>3</sup>)</i>	1.00	1.00
<i>Dissolução imediata de partícula de naproxeno com tamanho inferior a (µm)</i>	1.00x10 <sup>-2</sup>	1.00x10 <sup>-2</sup>

#### 4.2.5 Verificação do modelo

O perfil plasmático de naproxeno simulado inicialmente para a formulação de comprimidos na dose única de 550 mg apresenta-se na figura 16 (escala log-linear). Os dados observados para a mesma condição de administração, obtidos a partir de um estudo de bioequivalência com duas formulações de liberação imediata de naproxeno [80] são representados igualmente na figura a cor azul. O método de estimação dos coeficientes de partição inicialmente usado foi o Standard.

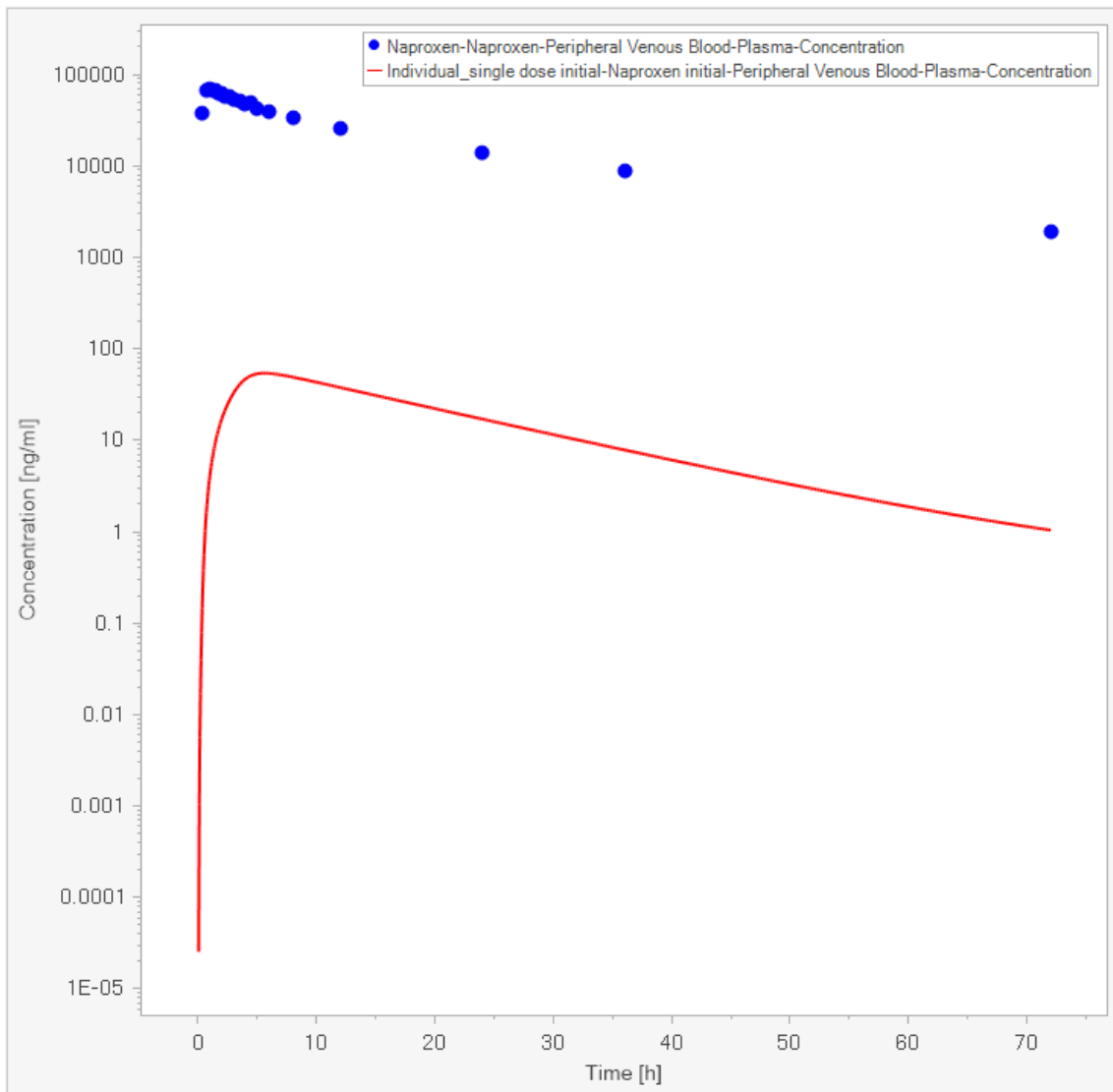


Figura 16 - Simulação do perfil plasmático do Naproxeno para a formulação 550 mg em comprimido de dose única

O perfil plasmático simulado para o naproxeno apresenta um considerável desvio do perfil médio experimental obtido no estudo de bioequivalência, em especial no que respeita à quantidade de fármaco absorvida, indicando uma estimativa muito baixa para a permeabilidade intestinal efetiva.

Após pesquisa na bibliografia, verificou-se que o naproxeno é passível de ser um substrato para os transportadores de ácidos monocarboxílicos após estudo em células caco-2 [81]. Com base nos dados experimentais publicados, a permeabilidade aparente ( $P_{app}$ ) em caco-2 foi de  $4.9 \times 10^{-6}$  cm/s.

A partir do valor estimado da  $P_{app}$  em caco-2 é possível estimar um valor para a permeabilidade efetiva intestinal a partir do modelo de regressão descrito por Paixão et

al [81], em que RBN representa o descritor molecular *Number of Rotable Bonds*, que no caso do naproxeno tem o valor de 3 (obtido a partir de DrugBank e pkCSM).

A equação de regressão descreve-se abaixo:

$$\log(\text{Peff})(\text{cm/h}) = 0.932 + 0.763 \times \log(\text{Papp})(\text{cm/h}) + 0.0324 \times \text{RBN} \quad (3)$$

A partir desta equação é então possível determinar uma estimativa para a permeabilidade efetiva intestinal de 0.0082 cm/min.

Com este valor foi então possível obter o perfil representado abaixo na figura 17 :

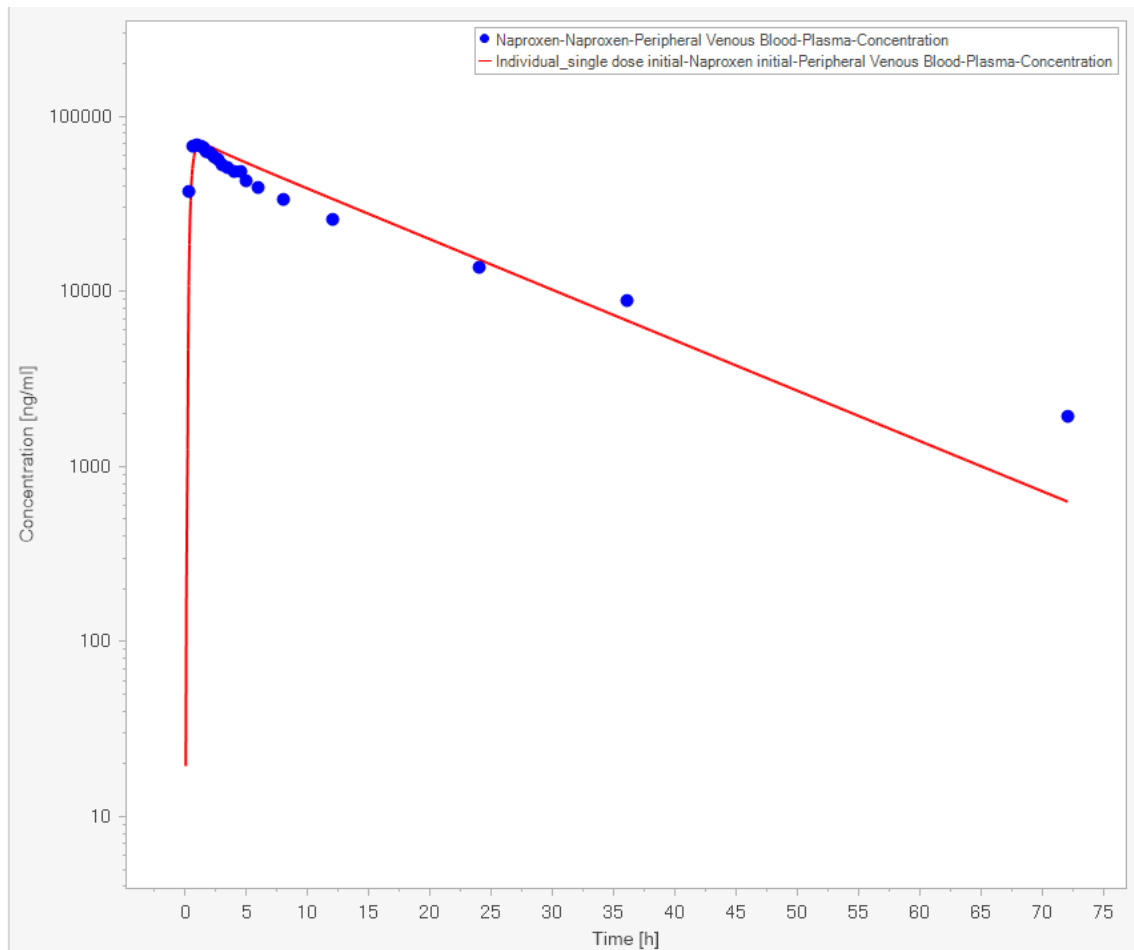


Figura 17 - Perfil plasmático experimental do Naproxeno

Após este ajustamento no valor da estimativa da  $P_{eff}$ , o perfil simulado aproximou-se do perfil experimental, significando que o incremento de permeabilidade devido ao recurso de um transportador é compatível com os dados experimentais. O perfil simulado permitiu assim atingir uma concentração máxima próxima do  $C_{max}$  observado no perfil experimental. Contudo, o perfil simulado difere ainda um pouco do perfil experimental na fase pós  $t_{max}$ , muito dependente da distribuição do fármaco, i.e. das estimativas dos valores dos coeficientes de partição órgão plasma e das permeabilidades através das membranas celulares.

Através da função *Parameter Identification* disponível no PK-Sim<sup>®</sup> foi possível fazer um ajustamento da estimativa do parâmetro coeficiente de partição intersticial/plasma para o tecido adiposo. A seleção deste parâmetro foi decidida após uma análise de sensibilidade, outra função do PK-Sim<sup>®</sup> que permite avaliar qual o impacto da modificação dos valores dos parâmetros do modelo nos parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$  e AUC.

A estimativa do coeficiente de partição intersticial/plasma para o tecido adiposo foi assim ajustada de 1.25 para  $2.35 \times 10^{-5}$ . O método de cálculo dos coeficientes de partição e permeabilidade celular que corresponderam ao melhor ajustamento foram os métodos de Berezhkovskiy e modelo de Schmitt dependente de carga, respetivamente.

Na figura 18 apresenta-se o perfil simulado obtido, no qual se observa uma melhoria no ajustamento ao perfil experimental:

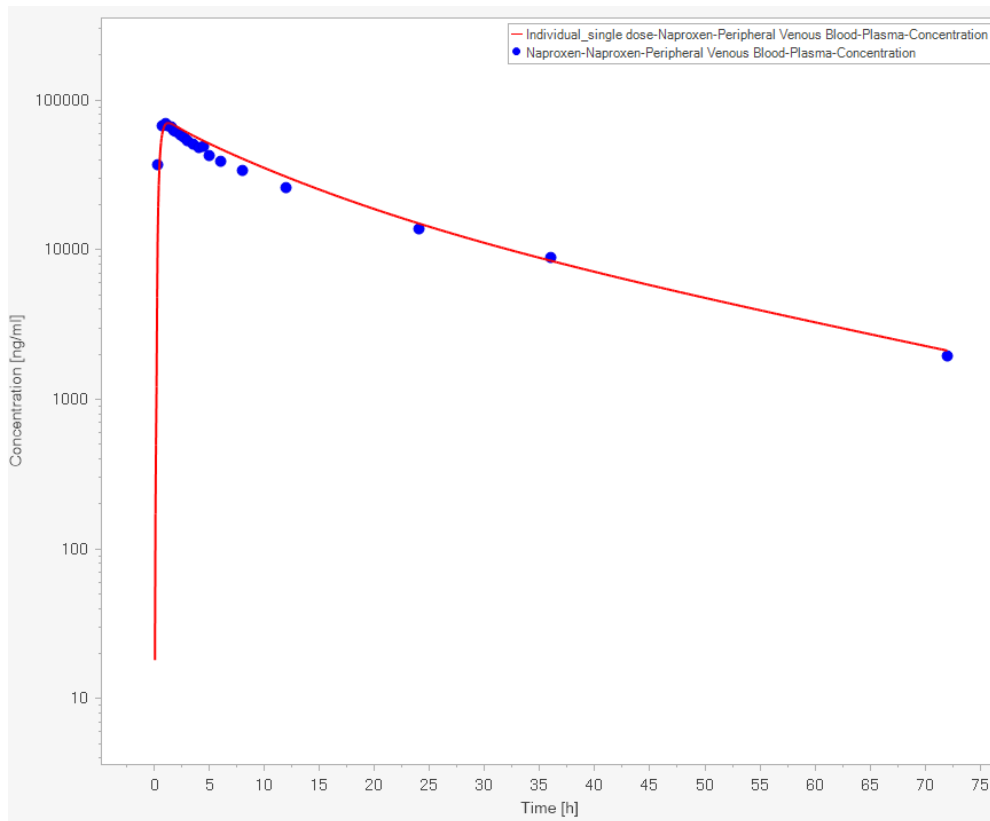


Figura 18 - Perfil plasmático simulado do Naproxeno

#### 4.2.6 Simulação dos perfis plasmáticos de naproxeno na população

A partir dos parâmetros ajustados do modelo, foram simulados perfis plasmáticos para a amostra de 100 indivíduos da população. No gráfico de bigodes representado na figura 19 descreve-se a distribuição da amostra aleatória da população por grupo etário: dos 18 aos 29, dos 29 aos 39, dos 39 aos 53 e dos 53 aos 63 anos de idade

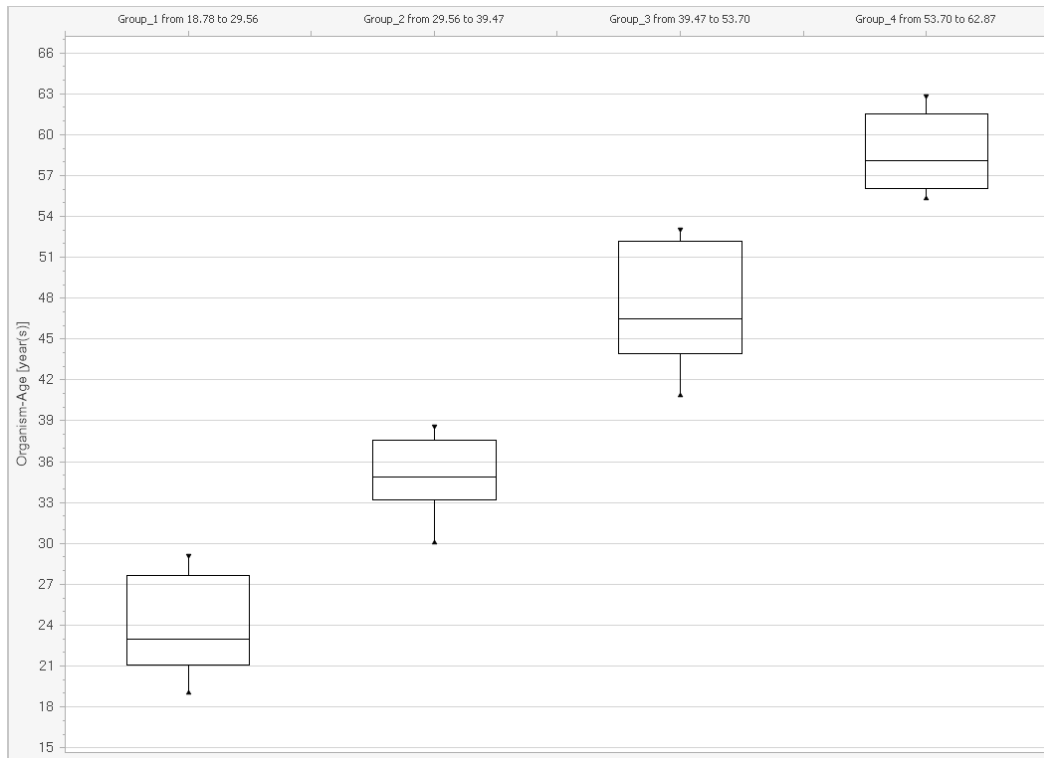


Figura 19 - Distribuição aleatória dos grupos etários na amostra do grupo de 100 indivíduos utilizados para a simulação

O perfil médio e respetivo intervalo de confiança [2.5-97.5%] apresenta-se na figura 20, juntamente com o perfil médio observado num ensaio de bioequivalência [80] :

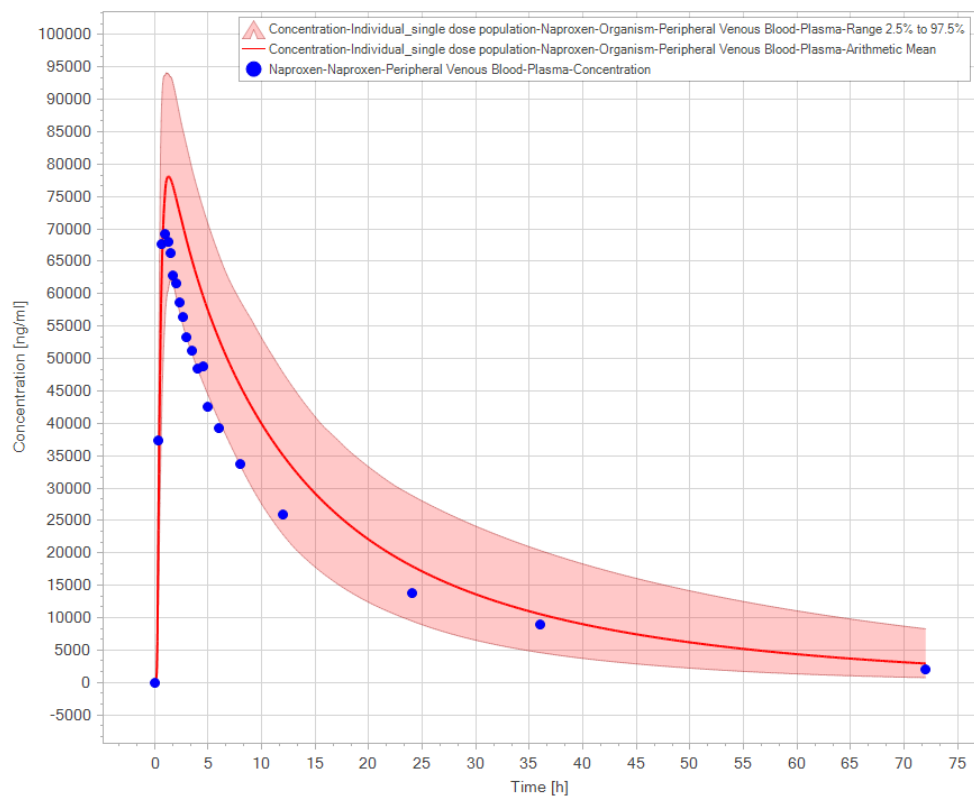


Figura 20 - Perfil médio e intervalo de confiança obtido comparado com o perfil médio observado num ensaio de bioequivalência

Na figura 21 apresenta-se a dispersão de valores de  $C_{max}$  para a amostra da população simulada, por grupo etário. Pode observar-se que nos grupos etários correspondentes à idade de 30 a 53 anos, a média do  $C_{max}$  é inferior comparativamente aos grupos etários dos 18 aos 30 e dos 53 aos 63 anos. A média do  $C_{max}$  para a amostra de 100 indivíduos foi de 78164 ng/mL. A média  $\pm$  DP obtida para o parâmetro  $C_{max}$  no estudo de bioequivalência foi de  $75920 \pm 11180$  ng/mL, para uma amostra de 26 voluntários com idades entre os 19 e os 43 anos.

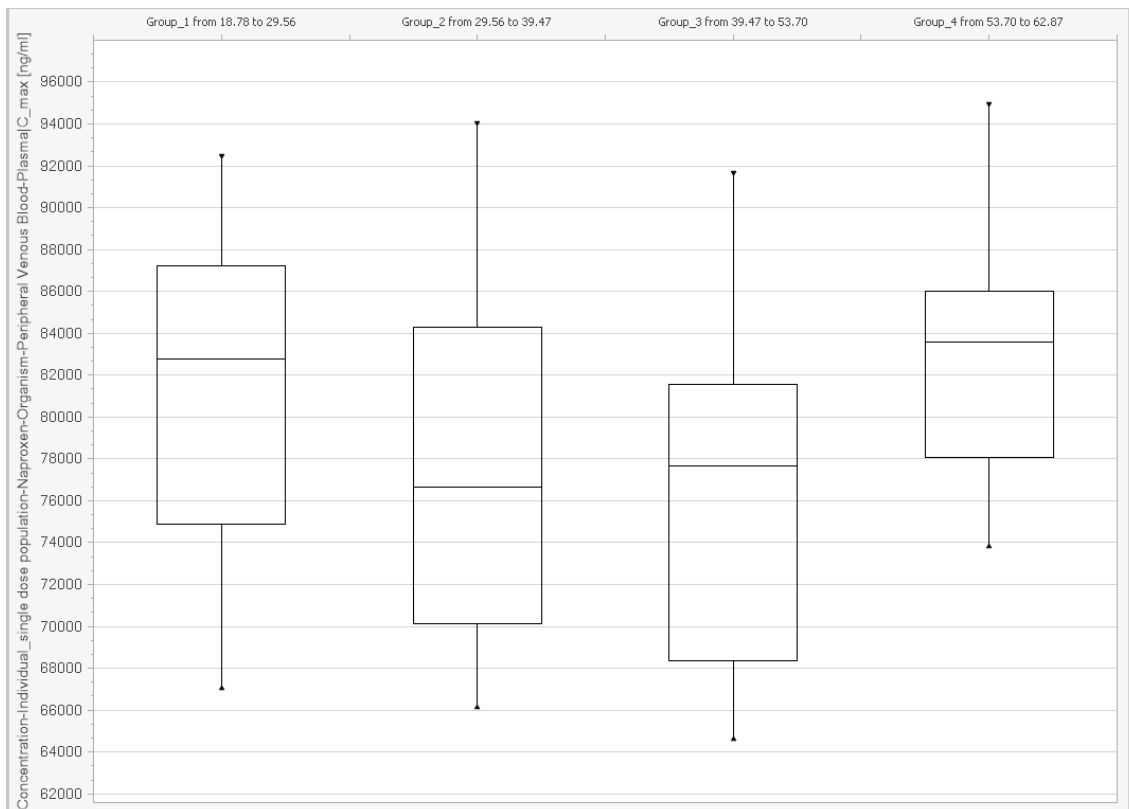


Figura 21 - Dispersão de valores de  $C_{max}$  para a amostra de população utilizada na simulação, dividido por grupo etário

Na figura 22 apresenta-se a dispersão de valores de  $AUC_{0-72}$  para a amostra da população simulada, por grupo etário. A média  $\pm$  DP obtida para o parâmetro  $AUC_{0-72}$  no estudo de bioequivalência foi de  $969770 \pm 169560$  ng.h/mL, para uma amostra de 26 voluntários com idades entre os 19 e os 43 anos.

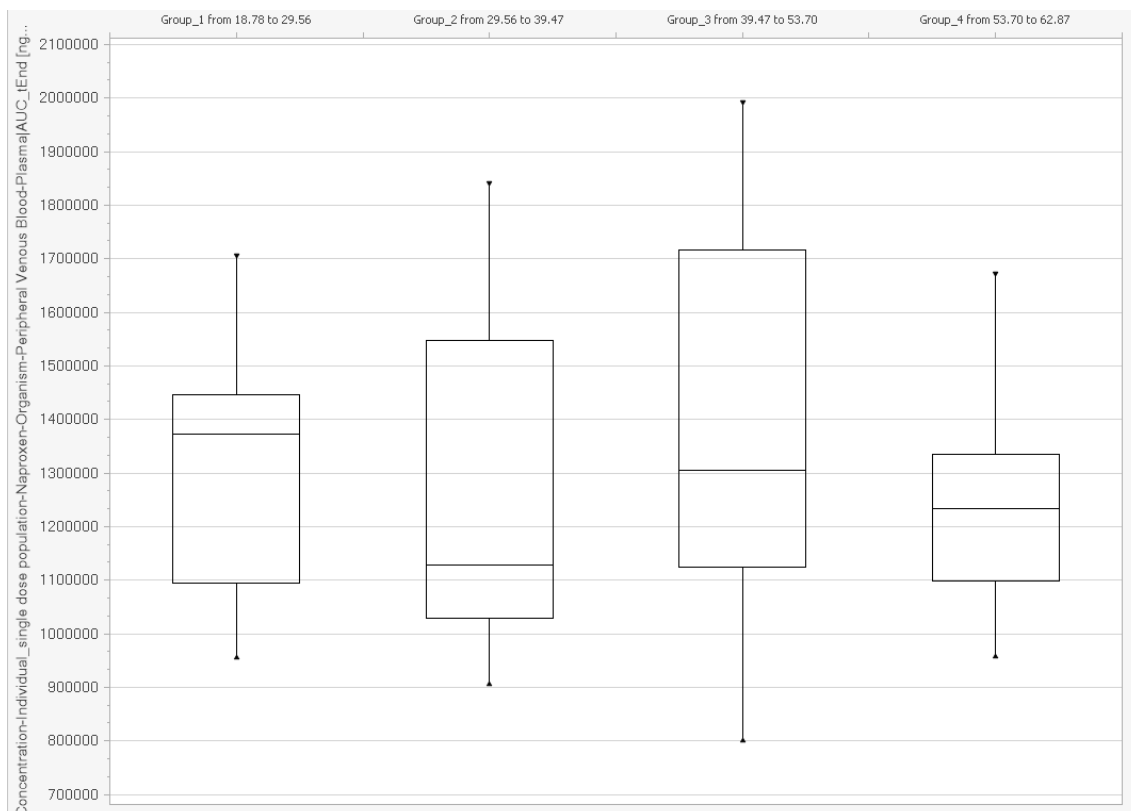


Figura 22 - Dispersão de valores de AUC para a amostra de população utilizada na simulação, dividido por grupo etário

No que respeita ao tempo de semi-vida de eliminação (figura 23), do gráfico de bigodes pode inferir-se que as médias obtidas para os diferentes grupos etários é similar (18.1 a 19.6h). Contudo a simulação apresentou uma maior dispersão de valores de tempo de semi-vida para o grupo etário dos 39 aos 53 anos. A média do  $t_{1/2}$  para a amostra de 100 indivíduos foi de 21.2 horas. A média  $\pm$  DP obtida para o parâmetro  $t_{1/2}$  no estudo de bioequivalência foi de  $15.11 \pm 1.40$  ng.h/mL, para uma amostra de 26 voluntários com idades entre os 19 e os 43 anos.

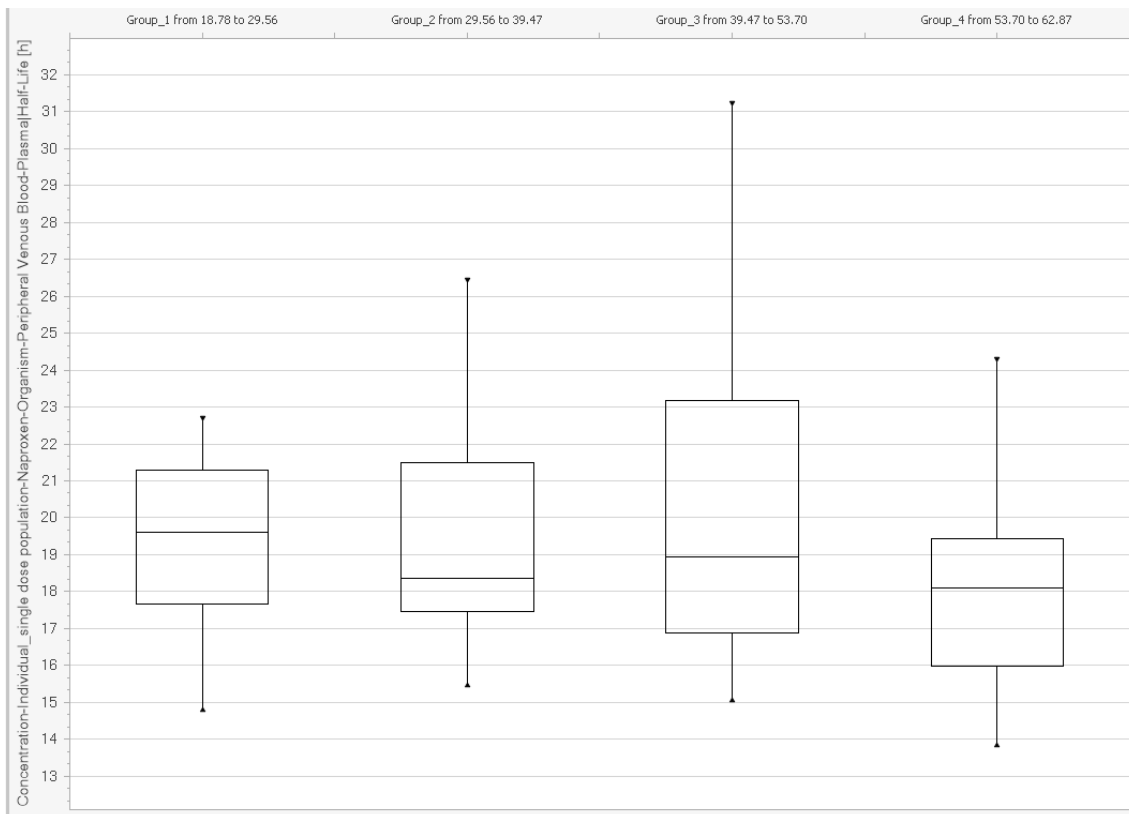


Figura 23 - Dispersão de valores de  $t_{1/2}$  para a amostra de população utilizada na simulação, dividido por grupo etário

Os valores do tempo de semi-vida obtidos para a amostra são apresentados por grupo etário no gráfico representado na figura 24. Pode observar-se que no grupo etário dos 39 aos 53 anos existem 4 indivíduos com um tempo de semi-vida de eliminação entre [28 – 36h].

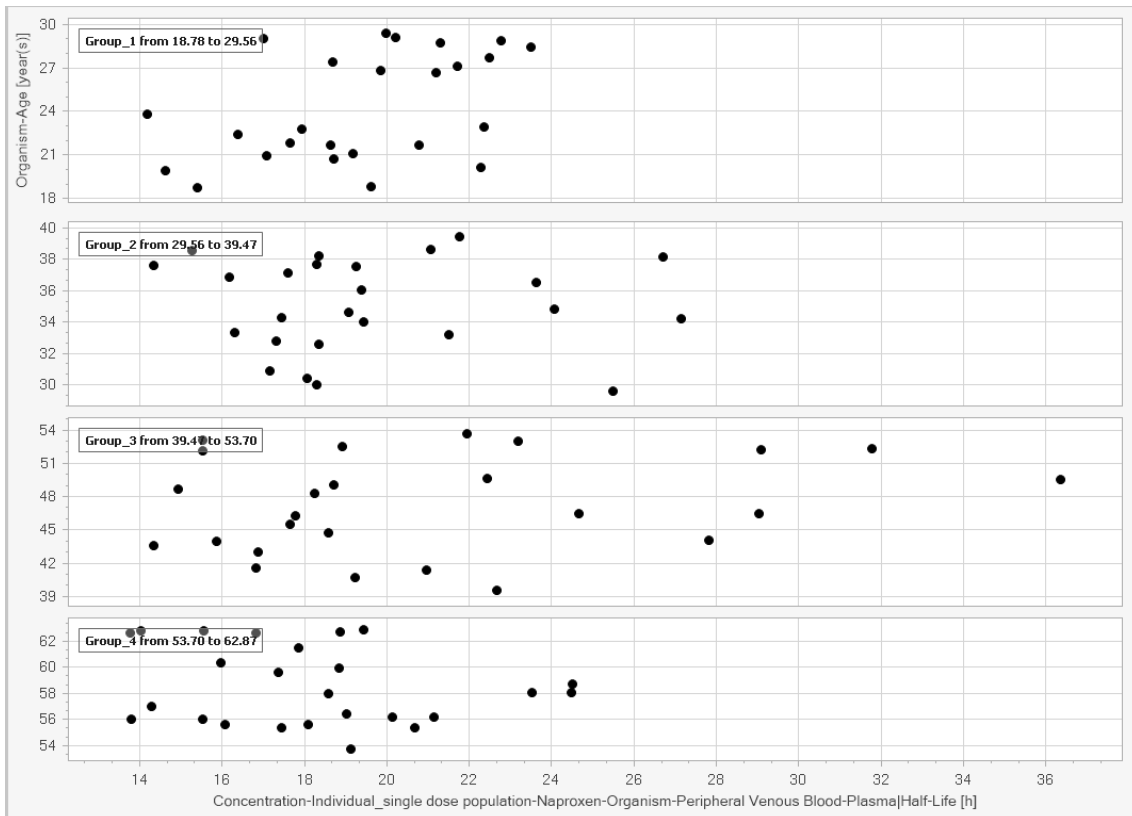


Figura 24 - Valores de  $t_{1/2}$  obtidos na amostra divididos por grupo etário

## 5. Conclusão

Após análise das propriedades farmacocinéticas dos 3 AINE's, o naproxeno é o fármaco que se caracteriza pelo tempo de semi-vida de eliminação mais longo (12-15h), comparativamente ao ibuprofeno (2h) e ao diclofenac (1-2h), sendo por isso o fármaco mais limitante na definição do período de restrição temporária de dadores de sangue por terapêutica com AINE's.

A simulação através de modelo de base fisiológica no software PK-Sim<sup>®</sup>, teve por objetivo avaliar os intervalos de valores estimados para o parâmetro tempo de semi-vida de eliminação na população dadora (idade entre 18 e 65 anos). O valor mais elevado estimado a partir das simulações foi de 36h. O Manual de Triagem do Dador de Sangue prevê uma restrição temporária para um indivíduo que fez terapêutica com AINE's de 5 dias (120h). Assumindo-se o valor médio descrito de  $t_{172}$  de 15h, a restrição temporária de 120h assegura que 99.6% do naproxeno presente no organismo já tenha sido eliminado. Assumindo-se o valor médio estimado de  $t_{1/2}$  de 21h, a percentagem de fármaco eliminado é de 98%, e se o valor extremo de 36h for assumido, a percentagem de fármaco eliminado é de 90%.

Assim, a restrição temporária de 120h assegura que neste intervalo de valores de tempo de semi-vida de eliminação, pelo menos 90% do naproxeno presente no organismo tenha sido eliminado, sendo por isso um bom compromisso para a segurança/proteção dos receptores do sangue doado.

Contudo, para os AINE's diclofenac e ibuprofeno, com tempos de semi-vida de eliminação considerados curtos, a restrição temporária de 120h é muito limitativa. Todavia, e na perspectiva da triagem de dadores de sangue, a qual se pretende célere e onde a especificação do período de restrição temporária por fármaco é difícil, a generalização do período de 120h para o grupo AINE's parece então ser um bom compromisso entre a segurança e os objetivos da triagem de dadores.

## 6. Referências

- [1] O Portal Saúde. O Nosso Corpo Volume III – O sangue. O Portal Saúde. 2008.
- [2] American Society of Hematology. Blood. blood journal, 2018.
- [3] Serviço Nacional de Saúde. Sangue | Doação. Serviço Nacional de Saúde SNS, consultado em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/08/01/sangue-doacao/>, a 13/05/2018.
- [4] Fundação Vodafone. Tudo Sobre Sangue. Consultado em: <http://dador.pt/serdador/tudo-sobre-sangue>, a 13/05/2018.
- [5] Assembleia da Republica. Estatuto do Dador de Sangue - Lei n.º 37/2012. Diário da República n.º 165/2012, Serie I, pages 4701 – 4703 de 2012-08-27.
- [6] República Portuguesa. Dádiva de Sangue Total e Dádiva por Aferese. IPOLisboa – Ministério da Saúde, consultado em: <http://www.ipolisboa.min-saude.pt/Default.aspx?Tag=CONTENT&ContentId=1253>, a 15/05/2018.
- [7] Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto. Doação por Aférese. Hemocentro RP, consultado em <http://www.hemocentro.fmrp.usp.br/canal-do-doador/doacao-por-aferese/>, a 15/05/2018.
- [8] Tribunal de Justiça., Saúde pública — Diretiva 2004/33/CE — Exigências técnicas relativas ao sangue e aos componentes sanguíneos. EUR-Lex – Acess to European Law. 29 April 2015.
- [9] Singapore Government. Blood Donation. Health Sciences Authority – HAS, consultado em:

[https://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Blood\\_Services/Blood\\_Donation/Why\\_Should\\_I\\_Donate/Blood\\_Usage\\_in\\_Singapore.html](https://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Blood_Services/Blood_Donation/Why_Should_I_Donate/Blood_Usage_in_Singapore.html), a 15/05/2018.

[10] Parlamento Europeu e do Conselho: Comissão das Comunidades Europeias. Directiva 2004/33/CE da Comissão de 22 de Março de 2004. Jornal Oficial da União Europeia from EUR-Lex – Access to European Law, 30 – 03 – 2004.

[11] World Health Organization. Blood Donor Selection: Guidelines on Assessing Donor Suitability for Blood Donation. 2012.

[12] Alves, Ofélia; Alves, Fernanda and Outerelo, Leonilde. Critérios de Selecção de Dadores de Sangue. Instituto Português do Sangue. 2001.

[13] Matos, Alexandre et al. Manual De Triagem De Dadores De Sangue. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. IP - 1ª edição, versão 1. Outubro 2014.

[14] Arfè, Andrea et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. BJM. 2016.

[15] Richard O Day e Garry G Graham. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). BJM. 2013.

[16] Jay W. Marks e Omudhome Ogbu. Nonsteroidal Anti inflammatory Drugs (NSAIDs). Consultado em: [https://www.medicinenet.com/nonsteroidal\\_antiinflammatory\\_drugs/article.htm](https://www.medicinenet.com/nonsteroidal_antiinflammatory_drugs/article.htm), a 15/09/2018.

[17] Da Silva, Isabel Cristina Mello. Prostaglandinas: Metabolismo, Funções E Terapêutica, disciplina de bioquímica do tecido animal. Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2005.

[18] Centro De Estudos Em Farmacovigilância Da UNIFAL. Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). Consultado em: <http://cefal-unifal.blogspot.com/2014/08/antiinflamatorios-nao-esteroidais-aines.html>, a 16/05/2018.

[19] Carvalho, Wilson Andrade; Carvalho, Rosemary Duarte Sales; Rios-Santos, Fabrício. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxygenase-2: Avanços Terapêuticos. Revista Brasileira de Anestesiologia, volume 54: 3: páginas 448 – 464, 2004.

[20] Michel Batlouni. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, vol. 94 nº4 São Paulo. 2010.

[21] Ellen Greenlaw and Michael W. Smith. OTC Pain Relief: Understanding NSAIDs. Consultado em: <https://www.webmd.com/pain-management/features/pain-relievers-nsaids#1>, 18/05/2018.

[22] Warden SJ. Prophylactic use of NSAIDs by athletes: a risk/benefit assessment. Journal The Physician and Sportsmedicine vol.38, page 132-138. Abril 2010.

[23] Maryam Shahbaz-Samavi, Frank McKenna. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs Clinical Immunology (Third Edition) Principles and Practice, Páginas 1307–1316, Mosby. 2008.

[24] VirtualMedicalCenter. NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs). Consultado em: <https://www.myvmc.com/treatments/nsaids-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs/>, a 20/05/2018.

[25] Jack DeRuiter. Principles of Drug Action 2. Fall. 2002.

- [26] Federico, Marília Pinto et al. Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. Sociedade Brasileira de Clínica Médica Volume 15 (3), páginas 201-205. Jul-Set 2017.
- [27] Cavalheiro, Amanda Henriques e Comarella, Larissa. Farmacocinética: modelos e conceitos – uma revisão de literatura. Revista Saúde e Desenvolvimento. vol.10, nº5, Jul-Dez 2016.
- [28] Silva, Sílvia Raquel Filipe da. Farmacocinética do diazepam. Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Fernando Pessoa. 2013.
- [29] Gallo-Neto, Milton. Modelagem Farmacocinética e Análise de Sistemas Lineares para a Predição da Concentração de Medicamentos no Corpo Humano. Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. 2012.
- [30] Maximino, Caio. Farmacocinética e ADME. Instituto de Estudos em Saúde e Biológicas – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará. 2017.
- [31] LaMattina, John C. e Golan, David E.. Capítulo 3 – Farmacocinética. Universidade Federal do Piauí, páginas 28-45, consultado em <https://docplayer.com.br/4598870-Farmacocinetica-introducao-caso-john-c-lamattina-e-david-e-golan.html>, a 26/06/2018.
- [32] Guido, Rafael V. C. e Andricopulo, Adriano D.. Planejamento de Moléculas Bioativas. Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo, consultado em: [http://www.gradadm.ifsc.usp.br/dados/20161/FFI0772-1/Aula\\_03\\_Fundamentos\\_QSAR.pdf](http://www.gradadm.ifsc.usp.br/dados/20161/FFI0772-1/Aula_03_Fundamentos_QSAR.pdf), a 26/05/2018.
- [33] Heather Wharrad. Pharmacology: Half-life of Drugs, School of Health Sciences. The University of Nottingham. 2015.

[34] Yolanda Smith. What is the Half-Life of a Drug?, News Medical Life Sciences, consultado em, <https://www.news-medical.net/health/What-is-the-Half-Life-of-a-Drug.aspx>, 20/06/2018.

[35] Barry E.Gidal et al. The application of half-life in clinical decision making: Comparison of the pharmacokinetics of extended-release topiramate (USL255) and immediate-release topiramate. *Epilepsy Research* Volume 129, Páginas 26-32. Janeiro 2017.

[36] Roden DM. Principles of Clinical Pharmacology. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.

[37] Berrozpe, J., Lanao, J., Delfina, J.. *Biofarmacia y farmacocinética – I*. Madrid, Editorial síntesis, 2000.

[38] Aarons, L.. Physiologically based pharmacokinetic modelling: a sound mechanistic basis is need. *British journal of clinical pharmacology*. Volume 60(6), página 581-583; 2005.

[39] Greenblatt, D. et al.. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress – American College of Neuropsychopharmacology* (acnp.org). 2000.

[40] SGS global. Physiologically-based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling. Consultado em: <https://www.exprimo.com/service/physiologically-based-pharmacokinetic-pbpbk-modeling>, a: 19/09/2018)

[41] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. European Medicines Agency (EMA) – Scienc Medicines Health (<https://www.ema.europa.eu/>). Julho 2016.

[42] Kuepfer, L., et al. Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD

Model. CPT Pharmacometrics Systems Pharmacology, Volume 5, Edição 10: páginas 516–531, Outubro 2016.

[43] Meyer, Michaela, et al. Using Expression Data for Quantification of Active Processes in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2012.

[44] Jones, Hannah M, et al. Application of PBPK modelling in drug discovery and development at Pfizer. Informa Healthcare. 2012.

[45] Hartmanshenn, Clara et al. Physiologically-based pharmacokinetic models: approaches for enabling personalized medicine. Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2016.

[46] Willmann, Stefan et al. Integration of dissolution into physiologically-based pharmacokinetic models III: PK-Sim®. Journal of Pharmacy And Pharmacology. 2012.

[47] Zhuang, Xiaomei e Lu, Chuang. PBPK modeling and simulation in drug research and development. Acta Pharmaceutica Sinica B, Volume 6, edição 5, , Pages 430-440. Setembro 2016.

[48] Francesc Fabrega Bonadona. Physiologically-Based Pharmacokinetic (Pbpc) Modeling Of Pcd/Fs And Pfass In Humans. Universitat Rovira I Virgili - Department of Chemical Engineering. 2014.

[49] Reddy, Micaela B. et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: A Tool for Understanding ADMET Properties and Extrapolating to Human. New Insights into Toxicity and Drug Testing, Capítulo 9, páginas 197-217. 2013.

[50] Bouvier, D.Y.M., et al. Physiologically-based pharmacokinetic modelling (PBPK modelling): meeting the 3Rs agenda. The report and recommendations of ECVAM Workshop 63; *Alternatives to Laboratory Animals* 35, páginas 661-671. 2007.

[51] Niederalt, Christoph et al. A generic whole body physiologically based pharmacokinetic model for therapeutic proteins in PK-Sim. *Journal Pharmacokinetics Pharmacodynamics*, Volume 45: páginas 235–257. 2018.

[52] Lipscomb, John C. et al. Physiologically-Based Pharmacokinetic (Pbpk) Models In Toxicity Testing And Risk Assessment. *New Technologies for Toxicity Testing*, Capítulo 6, página 76-95. 2012.

[53] Von, K.M., Huisinga, W.. Physiologically based pharmacokinetic modelling: a subcompartmentalized model of tissue distribution. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* Volume 34, páginas 789-806. 2007.

[54] Thompson, M.D., Beard, D.A.. Development of appropriate equations for physiologically based pharmacokinetic modeling of permeability-limited and flowlimited transport. *Journal of Pharmacokinetics & Pharmacodynamics*, volume 38, páginas 405-421. 2011.

[55] Thompson, M.D., Beard, D.A., Wu, F.. Use of partition coefficients in flow-limited physiologically-based pharmacokinetic modeling. *Journal of Pharmacokinetics & Pharmacodynamics*, volume 39, páginas 313-327. 2012.

[56] Schmitt W e Willmann S. Physiology-based pharmacokinetic modeling: ready to be used. *Drug Discovery Today: Technologies Journal*, volume 1, paginas 449- 456. 2004.

[57] Bauer, R., Guzy, S., Ng, S.. A survey of population analysis methods and software for complex pharmacokinetic and pharmacodynamics models with examples. *Journal of american association of pharmaceutical scientists*, volume 9, páginas E60-E83. 2007.

[58] Langdon, G. et al. Linking preclinical and clinical whole body physiologically based pharmacokinetic models with prior distribution in NONMEM. *European journal clinical pharmacology*, volume 63, página 485-498. 2007.

[59] Bayer. Open Systems Pharmacology Suite with PK-Sim and MoBi. *Computational Systems Biology | Bayer: Science for a better life*, consultado em: <http://www.systems-biology.com/products/pk-sim.html>, a 13/09/2018.

[60] Thomas Wendl. The Open Systems Pharmacology Suite (PK-Sim® & MoBi®): An open source solution for whole-body physiologically based pharmacokinetics and – dynamics. *Open Systems Pharmacology*, consultado em: [https://www.page-meeting.org/pdf\\_assets/2438-OSP\\_Poster\\_Wendl\\_PAGE\\_final.pdf](https://www.page-meeting.org/pdf_assets/2438-OSP_Poster_Wendl_PAGE_final.pdf), a 13/09/2018.

[61] Open Systems Pharmacology Suite Community. *Open Systems Pharmacology Suite Manual*. Fevereiro, 2017.

[62] Dallmann, André et al. Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Extend an Open Systems Pharmacology Model to the Special Population of Pregnant Women. *CPT: Pharmacometrics Systems Pharmacology*, volume 7, páginas 419-431. Julho, 2018.

[63] Willmann, Stefan et al. PK-Sim: a physiologically based pharmacokinetic ‘whole-body’ model. *Biosilico*, volume 1, nº4. Setembro 2003.

[64] Philip G. Conaghan. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology International (Springer.com)*. Volume 32(6): páginas 1491–1502. Junho 2012.

[65] McGettigan, Patricia e Henry, David. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and HighIncome Countries. *Plos Medicine* Volume 10, Capítulo 2, e1001388. Fevereiro 2013.

[66] Infarmed. Circular Informativa - Anti-inflamatórios não esteroides – finalização da revisão. Outubro 2012. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1094937/8665326.PDF/fbdc9b3e-5293-49ec-9866-03d1686b5d3e?version=1.0>

[67] Infarmed. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica. Janeiro – Junho 2018. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2771828/janeiro-junho/e1dd579f-be82-4c63-aad5-4436b5d48967?version=1.0>

[68] Infarmed. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Diclofenac em gel 10mg/g. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=41049&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41049&tipo_doc=rcm)

[69] Infarmed. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Diclofenac em Comprimido Revestido 50mg. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=29143&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29143&tipo_doc=rcm)

[70] Infarmed. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Diclofenac em Solução injetável 75mg/3mL. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=56576&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=56576&tipo_doc=rcm)

[71] Infarmed. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Ibuprofeno na forma de Granulado Efervescente 600mg. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=1255&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1255&tipo_doc=rcm)

[72] Infarmed. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Ibuprofeno na forma de Comprimido Revestido 400mg. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=595042&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=595042&tipo_doc=rcm)

[73] Infarmed. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Ibuprofeno na forma de Suspensão Oral 20mg/ml. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=588661&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=588661&tipo_doc=rcm)

- [74] Infarmed. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Naproxeno na forma de Comprimido 250mg. Disponível em:  
[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=619766&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=619766&tipo_doc=rcm)  
m
- [75] Infarmed. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Naproxeno na forma de Supositório 500mg. Disponível em:  
[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7528&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7528&tipo_doc=rcm)
- [76] Infarmed. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Naproxeno na forma de Comprimido Revestido 250mg. Disponível em:  
[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=53997&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53997&tipo_doc=rcm)
- [77] Infarmed. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Paracetamol na forma de Comprimido 1000mg. Disponível em:  
[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=38279&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38279&tipo_doc=rcm)
- [78] Infarmed. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Paracetamol na forma de Supositório 125mg. Disponível em:  
[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=933&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=933&tipo_doc=rcm)
- [79] Infarmed. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Paracetamol na forma de Solução Oral 32mg/mL. Disponível em:  
[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=6605&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6605&tipo_doc=rcm)
- [80] Setiawati E, Deniati SH, Yunaidi DA, Handayani LR, Harinanto G, Santoso ID, Purnomo Sari A and Romainar A. Bioequivalence Study with Two Naproxen Sodium Tablet Formulations in Healthy Subjects. Journal of Bioequivalence and Bioavailabiliy, volume 1, páginas 28-33. 2009.
- [81] Jun-Shik Choi, Ming Ji Jin and Hyo-Kyung Han. Role of monocarboxylic acid transporters in the cellularuptake of NSAIDs. Journal of Pharmacy and Pharmacology, volume 57, fascículo 9, páginas 1185-1189. 2005

## 6.1 Referências de Figuras

Figura 1 - <https://escola.britannica.com.br/levels/fundamental/assembly/view/133685>

Figura 2 - [https://ec.europa.eu/health/blood\\_tissues\\_organs/blood\\_en](https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/blood_en)

Figura 3 - <https://www.slideshare.net/KahTarnowski/separao-de-misturas-jogo-e-tecnicas-quimica-em-prtica-wwwquimicaempraticacom>

Figura 4 - [http://www.rj.gov.br/web/imprensa/exibeconteudo;jsessionid=1F7C3BD0CB64590F5B7F6D29A3BC20A7.lportal2?p\\_p\\_id=exibeconteudo\\_INSTANCE\\_2wXQ&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=pop\\_up&p\\_p\\_mode=view&exibeconteudo\\_INSTANCE\\_2wXQ\\_struts\\_action=%2Fext%2Fexibeconteudo%2Fview&exibeconteudo\\_INSTANCE\\_2wXQ\\_groupId=103138&exibeconteudo\\_INSTANCE\\_2wXQ\\_articleId=1267767&exibeconteudo\\_INSTANCE\\_2wXQ\\_viewMode=print](http://www.rj.gov.br/web/imprensa/exibeconteudo;jsessionid=1F7C3BD0CB64590F5B7F6D29A3BC20A7.lportal2?p_p_id=exibeconteudo_INSTANCE_2wXQ&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&exibeconteudo_INSTANCE_2wXQ_struts_action=%2Fext%2Fexibeconteudo%2Fview&exibeconteudo_INSTANCE_2wXQ_groupId=103138&exibeconteudo_INSTANCE_2wXQ_articleId=1267767&exibeconteudo_INSTANCE_2wXQ_viewMode=print)

Figura 5 - <http://cefal-unifal.blogspot.com/2014/08/antiinflamatorios-nao-esterioidais-aines.html>

Figura 6 - <http://radiouniverzum.tk/pero/carvedilol-dosis-y-via-de-administracion-750.php>

Figura 7 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5080648/bin/PSP4-5-516-g002.jpg>

Figura 8 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6063743/bin/PSP4-7-419-g001.jpg>

Figura 12 a Figura 13 - PrintScreen de funcionalidades do programa PK-Sim

Figura 14 – Adaptado das informações retiradas de Human Metabole DataBase (<http://www.hmdb.ca/>); DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>); Small Molecule Pathway DataBase (<http://smpdb.ca/>); PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Figura 15 – Adaptado das informações retiradas de Human Metabole DataBase (<http://www.hmdb.ca/>); DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>); Small Molecule Pathway DataBase (<http://smpdb.ca/>); PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Figura 16 a Figura 24 – PrintScreen dos resultados obtidos na simulação realizada no programa PK-Sim